

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1978 . N° 149

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - FACULTÉ DE PHARMACIE

et soutenue publiquement le 5 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur d'Etat es Sciences Pharmaceutiques

par

Walid ZAMARIA

né le 1^{er} Avril 1952

à ALEP (Syrie)

Exploration de la fonction endocrine
testiculaire chez les sujets paraplegiques

Comparaison avec la sécrétion testiculaire exocrine

JURY

M. REVOL André

M. BOURRET Jacques

M. MALLEIN René

M. BERTRAND Jean

M. DREUX Claude

Travail du Laboratoire d'Hormonologie
de l'Hôpital Sainte-Eugénie (Pr. A. REVOL)
et du Laboratoire d'Informatique Médicale
Hôtel-Dieu (Pr. SITTE)

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 1975 - 76

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - FACULTÉ DE PHARMACIE

et soutenue publiquement le 5 Juin 1976

pour obtenir le grade de Docteur d'Etat en Sciences Pharmaceutiques

par

Walid ZAMARIA

né le 1^{er} Avril 1932

à ALSEP (Syrie)

Exploration de la fonction endocrine
testiculaire chez les sujets paraplegiques
Comparaison avec la sécrétion testiculaire exocrine

JURY

M. REVOL André

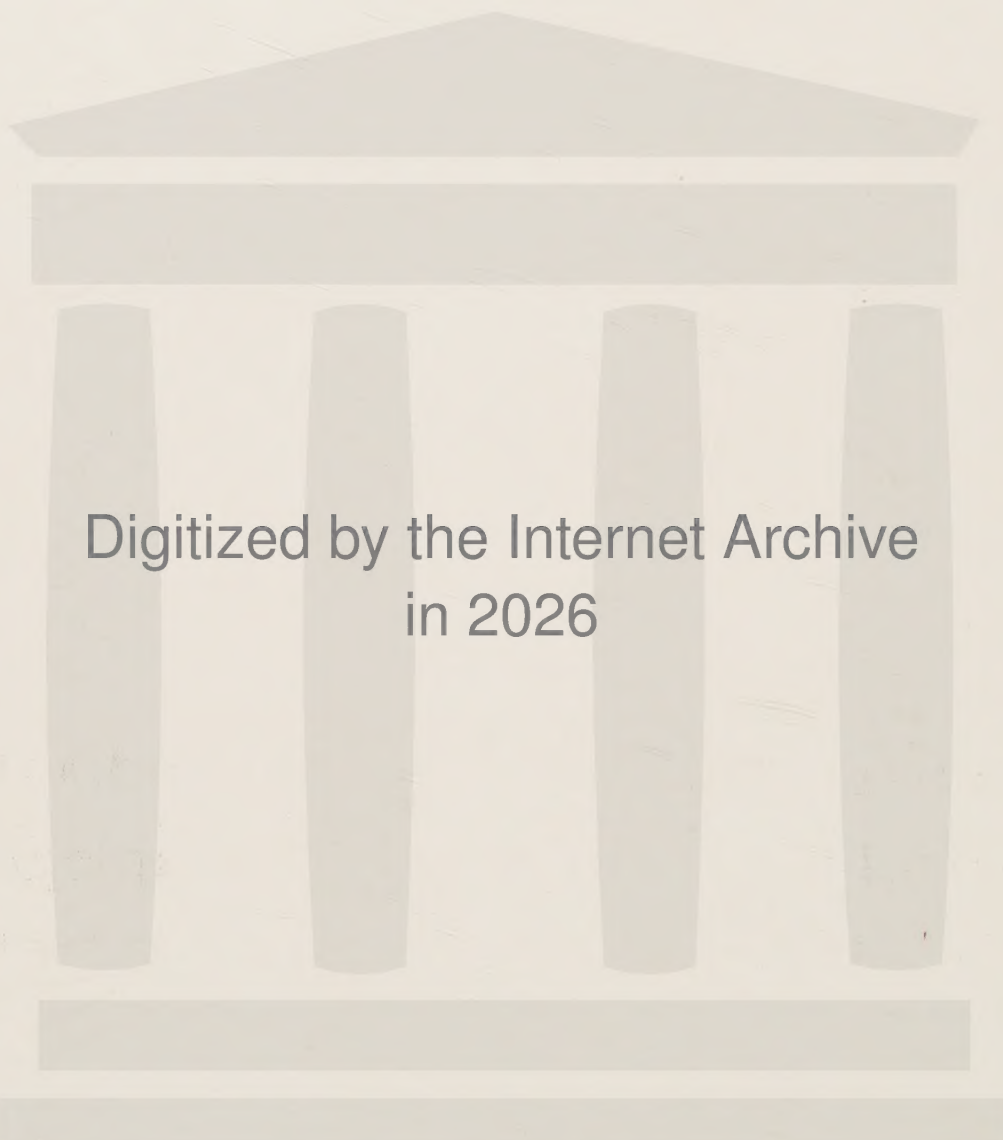
M. BOURGEOIS Jacques

M. MAILLET René

M. FOURVAND Jean

M. DREUX Claude

Travail du Laboratoire d'Endocrinologie
de l'Hôpital Saint-Esprit (Dr A. REVOL)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0002

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1978 - N°

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - FACULTÉ DE PHARMACIE

et soutenue publiquement le 5 Juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur d'Etat es Sciences Pharmaceutiques

par

Walid ZAMARIA

né le 1^{er} Avril 1952

à ALEP (Syrie)

Exploration de la fonction endocrine
testiculaire chez les sujets paraplegiques

Comparaison avec la sécrétion testiculaire exocrine

JURY

M. REVOL André

M. BOURRET Jacques

M. MALLEIN René

M. BERTRAND Jean

M. DREUX Claude

Travail du Laboratoire d'Hormonologie
de l'Hôpital Sainte-Eugénie (Pr. A. REVOL)
et du Laboratoire d'Informatique Médicale
Hôtel-Dieu (Pr. SITTE)

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1952 - 1953

THÈSE

présentée

À L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - FACULTÉ DE PHARMACIE
et soutenue publiquement le 2 Juin 1953
pour obtenir le grade de Docteur en Sciences Pharmaceutiques

par

Walid SAMARA

né le 1^{er} Août 1925

à Alep (Syrie)

Exploration de la fonction endocrinienne
testiculaire chez les sujets paraplégiques
Comparaison avec la sécrétion testiculaire exocrine



M. REVOL Asses.
M. ROBERT Asses.
M. MAILLET Asses.
M. BERTHAUD Asses.
M. DREUX Asses.

Travail du Laboratoire d'Endocrinologie
de l'Hôpital Sainte-Eugénie (Dr A. REVOL)
et du Laboratoire d'Anatomie Médicale
Hôtel-Dieu (Dr SITT)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

==::~==::~==::~==::~==::~==::~==::~==::~==::

PRESIDENT : M. le Professeur D. GERMAIN

PREMIER VICE-PRESIDENT : M. le Professeur ELBAZ

DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M. P. PONCET, Maître-Assistant

TROISIEME VICE-PRESIDENT : M. C. BADOR, étudiant

SECRETAIRE GENERAL DE L'UNIVERSITE : M. J. RAMBAUD,
Administrateur Civil

-:-

DIRECTEURS DES U.E.R. et DOYENS DES FACULTES :

FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE : Monsieur Bernard SALLE, M.C.A.

FACULTE DE MEDECINE ALEXIS CARREL : Monsieur le Professeur René MORNEX

U.E.R. DE MEDECINE LYON-NORD : Monsieur Jean Pierre NEIDHART, M.C.A.

FACULTE DE MEDECINE SUD-OUEST : Monsieur le Professeur Jean NORMAND

FACULTE DE PHARMACIE : Monsieur le Professeur Charles-Albert BIZOLLON

U.E.R. de TECHNIQUES DE READAPTATION : Monsieur Alain MORGON, M.C.A.

U.E.R. de BIOLOGIE HUMAINE : Monsieur Jean Pierre REVILLARD, M.C.A.

U.E.R. I.R.E.P.S. : Monsieur Albert MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. de SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Monsieur le Dr Roger VINCENT

U.E.R. de MATHEMATIQUES : Monsieur le Professeur Edmond COMBET

U.E.R. de PHYSIQUE : Monsieur le Professeur Jean DELMAU

U.E.R. de CHIMIE-BIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean HUET

U.E.R. de SCIENCES DE LA NATURE : Monsieur le Professeur René GINET

U.E.R. de SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Mlle le Professeur Jeanne-Françoise WORBE

U.E.R. de PHYSIQUE-NUCLEAIRE : Monsieur le Professeur Mark GUSAKOW

I.U.T. N° 1 : Monsieur le Professeur Bernard POUYET

I.U.T. N° 2 : Monsieur J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE DE LYON : Monsieur Guy MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de MECANIQUE : Mademoiselle le Professeur Geneviève COMTE-BELLOT.

-:-:-:-

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

*Ses qualités de coeur et d'esprit sont toujours
présents dans mes pensées.*

A MA MERE,

*Source inépuisable d'amour et d'indulgence, de dévouement
et de douceur.*

Ce nom de Maman lui va si bien...

A MON FRERE, le Docteur G. ZAMARIA

*Que la vie veuille bien ne pas nous séparer ; c'est avec toi
que les jours sont plus beaux.*

A MA "petite" SOEUR

Gage de mon amour et ma profonde tendresse.

A MON COUSIN, le Docteur M. ZAMARIA

En témoignage de son affection fraternelle.

A MES ONCLES et TANTES,

A MES COUSINS et COUSINES

pour leur assurer mon estime et toute mon affection.

A TOUS CEUX DONT L'AMITIE M'EST CHERE

Vous êtes le sens et le charme de la vie.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE REVOL

*Il représente l'image que nous nous sommes toujours faite
de ce pays : une FRANCE digne, intelligente et sympathique.*

*Nous avons été séduit à la fois par sa vaste culture scientifique,
la valeur de son enseignement et ses grandes qualités humaines.*

*C'est à son esprit novateur que nous avons été très sensible,
de même qu'à son dynamisme et à son extrême gentillesse.*

*Il a dirigé et suivi nos travaux avec bienveillance et
enthousiasme en nous faisant bénéficier de sa grande expérience
de chercheur dans le domaine des hormones stéroïdes.*

*Que ce travail lui apporte l'expression de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueuse admiration.*

A NOS JUGES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Jacques BOURRET

Nous sommes très honoré de sa présence parmi nos juges et nous le remercions de nous avoir autorisé à utiliser les observations des paraplégiques de son service à l'hôpital Henry Gabrielle et de nous avoir assuré la collaboration de son équipe.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR René MALLEIN

Durant nos études, nous avons apprécié la clarté de son enseignement de la biochimie clinique, l'étendue de ses connaissances et l'accueil bienveillant qu'il nous a témoigné.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean BERTRAND

Son esprit scientifique, ses vastes connaissances de chercheur restent parmi nos souvenirs les plus marquants de l'année d'enseignement de Biochimie Endocrinienne.

Nous serons heureux qu'il trouve un intérêt dans ce modeste travail.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Claude DREUX

C'est un grand honneur pour nous qu'il ait accepté très aimablement de siéger dans notre jury.

Nous lui sommes profondément reconnaissant d'avoir effectué le déplacement pour être aujourd'hui à LYON.

Nous le prions de croire à notre respectueux dévouement.

A MADAME M.C. PATRICOT

Biologiste Adjoint

Elle s'est toujours montrée très attentive à l'évolution de nos travaux.

Nous avons apprécié sa gentillesse et sa disponibilité à notre égard. Nous la remercions sincèrement.

A TOUS LES MEMBRES DU LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE
DE L'HOPITAL SAINTE EUGENIE

Leur collaboration a été précieuse et leur travail a été pour nous amical et sympathique.

Nous tenons à leur exprimer notre meilleur souvenir.

A MONSIEUR J.A. MAHOUDEAU

CHEF DE CLINIQUE (Service du Pr. BRICAIRE, Hôpital Cochin - PARIS)

qui nous a reçu avec une extrême amabilité et nous a permis d'avoir accès à son laboratoire.

Qu'il trouve ici l'expression d'une reconnaissance sincère.

A MONSIEUR le DOCTEUR L.M. PATRICOT

Nous tenons à le remercier pour l'aide qu'il nous a apportée et ses marques de sympathie.

A MONSIEUR Ph. MESSY

(Service du Pr SITTE)

Laboratoire d'Informatique Médicale - Hôtel-Dieu

qui a réalisé les calculs statistiques et dont nous avons apprécié la compétence et le dévouement.

A Mademoiselle M.T. VANIER

A Monsieur B. MATHIAN

A Madame M.T. ALOY

pour leurs conseils amicaux.

A Madame H. LASSERE

*pour sa gentillesse et son aide dans notre recherche
bibliographique.*

A Madame Cl. GILLET

*qui a assuré avec gentillesse et efficacité la dactylographie
de cette thèse.*

A TOUS MES MAITRES

avec toute ma reconnaissance.

A TOUS LES PARAPLEGIQUES

En témoignage de votre courage.

Tant qu'il y a vie, il y a espoir : une petite étape est franchie.

Avec toute ma sympathie.

*... je veux bien qu'on sache que le peu
que j'ai appris jusqu'ici n'est
presque rien à comparaison de ce que
j'ignore et que je ne désespère pas
de pouvoir apprendre....*

DESCARTES

EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur André REVOL.

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET.
Monsieur le Professeur René MALLEIN.
Monsieur le Professeur Jean BERTRAND.
Monsieur le Professeur Claude DREUX.

EXPLORATION DE LA FONCTION ENDOCRINE TESTICULAIRE
-:-:-:-:-

CHEZ LES SUJETS PARAPLEGIQUES
-:-:-:-:-

Comparaison avec la fonction testiculaire exocrine.

A B R E V I A T I O N S

=====

Androstérone	A
Etiocholanolone	E
Déhydro épiandrostérone	DHA
Androstène - dione	Δ_4A
17 - cétostéroïdes	17-CS
17- α hydroxycorticostéroïdes	17-OH CS
Testostérone	T
5- α dihydrotestostérone	DHT
Oestrone	Oe ₁
Oestradiol-17 β	Oe ₂
Oestriol	Oe ₃
Lutropine ou	LH
Hormone stimulant les cellules interstitielles	ICSH
Follitropine	FSH
Gonadolibérine	LH-RH
La gonadotrophine chorionique humaine	HCG
La dexaméthasone	DXM
Testosterone-oestradiol binding globulin ou	Te BG
Sex binding protein	SBP
Androgen binding protein	ABP
Corticostéroïd-binding-globulin	CBG
Metabolic clearance rate	MCR
Chromatographie en couche mince	CCM
Chromatographie en phase gazeuse	CPG

En FRANCE, on peut admettre un chiffre de l'ordre de 1000 lésions médullaires annuelles dues essentiellement à des causes sportives ou accidentelles (96). Avec l'augmentation du nombre de ces lésions, l'âge moyen des cas aigus des tétra et paraplégiques ne cesse de s'abaisser. Alors que la statistique du centre de réadaptation fonctionnelle de Genève, indiquait encore en 1965 un âge moyen de 38 ans, elle fait état en 1973 d'un âge moyen de 26 ans (68). Dans une statistique effectuée dans la région Rhône-Alpes de 1970 à 1975 la proportion des sujets âgés de 20 à 30 ans apparaît nettement plus élevée par rapport aux autres blessés médullaires. Il faut retenir cependant que 30 % des malades ont moins de 25 ans et que 50 % ont moins de 30 ans :

Dans l'ensemble des malades, la distribution selon le sexe est de 78,63 % pour les hommes et 21,37 % pour les femmes. Le rapport hommes-femmes est dans la région Rhône-Alpes de 3,68, il semble donc équivalent à celui de la Californie du Nord 3,7, mais il apparaît beaucoup plus élevé dans d'autres pays où la part du travail féminin est peut être moins grande (21).

Avant leur maladie, la plupart de ces jeunes gens menaient une vie très active tant sur le plan professionnel que social. Célibataire ou ayant fondé un foyer, ces personnes envisageaient leur avenir avec optimisme et confiance. Survient un malheureux accident et tout est désormais remis en question. La paraplégie possède en effet des conséquences multiples sur la vie professionnelle, familiale, sexuelle de ces sujets.

Chez l'homme auquel ce travail est consacré, la section médullaire, due à l'accident, retentit sur le fonctionnement testiculaire et ses conséquences inquiètent le paraplégique. Les couples, sans enfants, ont été les premiers à poser résolument le problème de la fécondité du blessé médullaire. En effet, les perturbations de la fonction sexuelle, par trouble de l'éjaculation isolé ou associé à un trouble de l'érection, se situent parmi les préoccupations majeures de la plupart des malades. Ceux-ci se sentent, de ce fait, gravement atteints dans leur personnalité et qualité d'homme ; et ce, de façon d'autant plus angoissante que leur libido ne paraît pas modifiée de façon significative.

Le but généralement recherché par les centres de paraplégie tels que ceux de Paris, Fontainebleau, Bruxelles, Saint-Genis-Laval ou Genève se limite à obtenir un éjaculat (22).

Dans un travail effectué à l'hôpital Henry Gabrielle à Saint-Genis-Laval, les spermogrammes obtenus se sont révélés en général mauvais. Pour comprendre les raisons des oligospermies constatées, ce travail a été poursuivi par une étude sur la spermatogénèse réalisée sur des biopsies testiculaires⁺.

Les premiers résultats histologiques ont rapidement permis d'éliminer l'hypothèse de l'obstruction des voies génitales.

C'est alors que les cliniciens de l'hôpital Henry Gabrielle en collaboration avec le Professeur A. REVOL ont décidé de compléter le bilan par des dosages biologiques urinaires⁺⁺. A la grande surprise, la sécrétion endocrine testiculaire apparaissait elle aussi anormale chez un nombre relativement important de sujets jeunes examinés. Le bilan biologique a été complété par des tests de stimulation aux gonadotrophines et de freination à la dexaméthasone et le dosage des hormones hypophysaires FSH, LH par des techniques radio-immunologiques⁺⁺⁺.

Une première étude à partir de 50 biopsies testiculaires et de 50 dosages stéroïdiens urinaires a été alors publiée par le Docteur LERICHE (12).

Notre travail nous a conduit à reprendre les premiers résultats, à poursuivre les investigations en faisant la synthèse des résultats des dosages hormonaux statiques et des épreuves dynamiques et à développer les dosages radio-immunologiques de la testostérone, de la dihydrotestostérone et de l'oestradiol-17 β plasmatiques.

La mise au point d'un dosage rapide de ces 3 hormones sur une même prise de plasma nous a paru souhaitable.

⁺ La biopsie testiculaire a été pratiquée par le Docteur A. LERICHE de l'hôpital Henry Gabrielle et a été lue au laboratoire d'anatomo-pathologie de la Croix-Rousse dirigé par le Professeur J.L. VAUZELLE.

⁺⁺ Les dosages des hormones urinaires ont été réalisés dans le service du Professeur A. REVOL à l'hôpital Sainte-Eugénie.

⁺⁺⁺ Les dosages plasmatiques radio-immunologiques de FSH et de LH ont été pratiqués par le service de radiopharmacie et de radio-analyse du centre de Médecine Nucléaire du Professeur Ch. BIZOLLON selon la technique de FRANCHIMONT.

Nous avons évalué les teneurs plasmatiques en testostérone, dihydrotestostérone et oestradiol - 17β à l'état statique et au cours d'épreuves dynamiques telles que des tests de stimulation aux gonadotrophines couplés à une freination par la dexaméthasone et des épreuves de stimulation au LH - RH.

Notre but est donc d'explorer le fonctionnement testiculaire endocrine du blessé médullaire, d'étudier la régulation de cette sécrétion et de comparer dans la mesure du possible les résultats des explorations des sécrétions endocrines et exocrines.

-:-

Il nous a semblé utile de rappeler dans une première partie la physiologie exo et endocrine du testicule normal.

Dans une deuxième partie nous avons décrit les méthodologies suivies. Après avoir exposé nos résultats, nous avons cherché à établir des corrélations entre les différents éléments du bilan d'une part et les faits cliniques d'autre part.

Enfin nous avons tenté une analyse de nos résultats dans l'espoir de trouver une explication physio-pathogénique en vue d'établir une thérapeutique ou une prévention

<><><><>

[illegible]

CHAPTER I
=====

RAPPEL SUR LA SECRETION EXOCRINE TESTICULAIRE

I. DIFFERENCIATION ET ROLE DU TESTICULE FOETAL :

La gonade embryonnaire dérive de la crête génitale, qui se forme vers la 5ème semaine de la vie foetale. Dès la 8ème semaine, le testicule est différencié et manifeste une activité sécrétoire. En présence de testicules embryonnaires, les voies génitales du fœtus se différencient dans le sens masculin, avec développement des canaux de Wolff (qui vont devenir les canaux déférents et les vésicules séminales), inhibition des canaux de Müller, et masculinisation des organes génitaux externes : développement du bourgeon génital devenant un pénis, fermeture de la fente uro-génitale, développement de l'urètre qui va s'aboucher au méat du pénis, et modification dans le sens masculin des grandes lèvres primitives qui se fusionnent et forment le scrotum.

A la lumière des expériences de JOST sur le lapin, et des données de la pathologie humaine (états intersexuels), on admet aujourd'hui que le testicule foetal sécrète trois substances :

1) Une substance développant les canaux de Wolff : on pense que cette substance est peut être un androgène, mais n'est probablement pas la testostérone car le fait de remplacer le testicule par un cristal de testostérone n'induit pas un développement complet, mais seulement partiel des canaux de Wolff.

L'administration d'anti-androgènes à la mère s'oppose de façon incomplète au développement Wolffien chez le foetus mâle.

2) Une substance inhibant les canaux de Müller : elle agit localement du côté du testicule en place, car, après castration unilatérale du fœtus, le canal de Müller n'est inhibé que du côté où reste un testicule. Cette substance inhibitrice est probablement une protéine. Ce n'est sûrement pas un androgène.

Ce n'est pas non plus la même substance que celle qui stimule le développement Wolffien, car les deux structures Wolffienne et Müllérienne, peuvent coexister chez des mâles pseudo-hermaphrodites.

3) Une substance qui masculinise les organes génitaux externes : c'est un androgène. Un parallélisme a été montré, chez le lapin, entre le nombre des cellules de Leydig et le stade de masculinisation. En outre, l'administration de testostérone à une femelle gravide entraîne une virilisation plus ou moins importante des organes génitaux externes chez le fœtus femelle (hypertrophie du clitoris et tendance à la soudure des grandes lèvres), alors même que le développement Müllérien n'est pas entravé. L'administration d'anti-androgènes, au contraire, empêche toujours la masculinisation des organes génitaux externes chez le fœtus mâle.

Le testicule foetal est donc très actif, et c'est lui qui détermine la différenciation sexuelle. L'orientation féminine des voies génitales peut être considérée comme le prolongement de l'état indifférencié. La régulation des sécrétions du testicule foetal reste mal connue. Il semble qu'au moment critique de la différenciation sexuelle cette sécrétion soit stimulée par la gonadotrophine chorionique placentaire plutôt que par la LH de l'hypophyse foetale. En fin de gestation, cependant, l'activité gonadotrope de l'hypophyse foetale semble prédominante.

-:-

2. RAPPEL D'ANATOMIE :

=====

2.1. Configuration : (Fig. 1, 2).

Situés dans les bourses, les testicules se présentent chez l'adulte comme des organes pairs ovoïdes aplatis transversalement de 4 cm sur 2,5 cm environ. Ils sont habituellement de taille égale ; leur poids, selon TESTUT (198) varie de 18 à 22 g dont 4 g pour l'épididyme.

Le grand axe du testicule oblique est dirigé de haut en bas, d'avant en arrière ; il est incliné de 45 % sur l'horizontale environ. Sur le bord

postérieur du testicule, l'épididyme est allongé d'avant en arrière, il le surmonte à la manière d'un cimier de casque ; on lui décrit d'avant en arrière, une tête, un corps et une queue.

Vue extérieurement, le testicule présente une coloration d'un blanc bleuâtre qui correspond à son enveloppe, l'albuginée ; sur une coupe, sa coloration est brun jaunâtre.

Le tissu testiculaire se présente sous la forme d'une pulpe molle, demi-fluide. Grâce à l'épaisseur de son enveloppe fibreuse, à la palpation, il a une consistance élastique, plus ou moins ferme selon l'état de réplétion des tubes séminifères.

2.2. Enveloppes :

Le testicule est recouvert d'une tunique fibreuse, l'albuginée ; l'ensemble est contenu dans les bourses qui se composent de six tuniques qui sont de la surface à la profondeur :

1) le scrotum qui est la peau des bourses,

2) le dartos qui réalise un véritable muscle peaucier adhérent intimement à la face interne du scrotum ; il existe tout autour des bourses et il est surtout développé sur les faces antérieures et latérales,

Arrivé à la partie supérieure des bourses, il se prolonge :

- plus en avant, par le dartos pénien,
- plus en arrière par le dartos périnéal.

Entre la verge et le périnée, le dartos sert de ligament suspenseur des bourses. Le dartos forme avec son symétrique une cloison qui sépare les deux testicules.

3) la tunique celluleuse ou fascia de Cooper,

4) la tunique musculieuse qui est formée par l'épanouissement du muscle crémaster dépendant des muscles larges de l'abdomen. C'est un muscle strié qui sert de muscle élévateur de la glande, se contractant dans toutes les circonstances où les muscles de l'abdomen sont mis en jeu.

FIGURE 1 : ORGANISATION GENERALE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

(reproduite avec l'autorisation de CZYBA)(57)

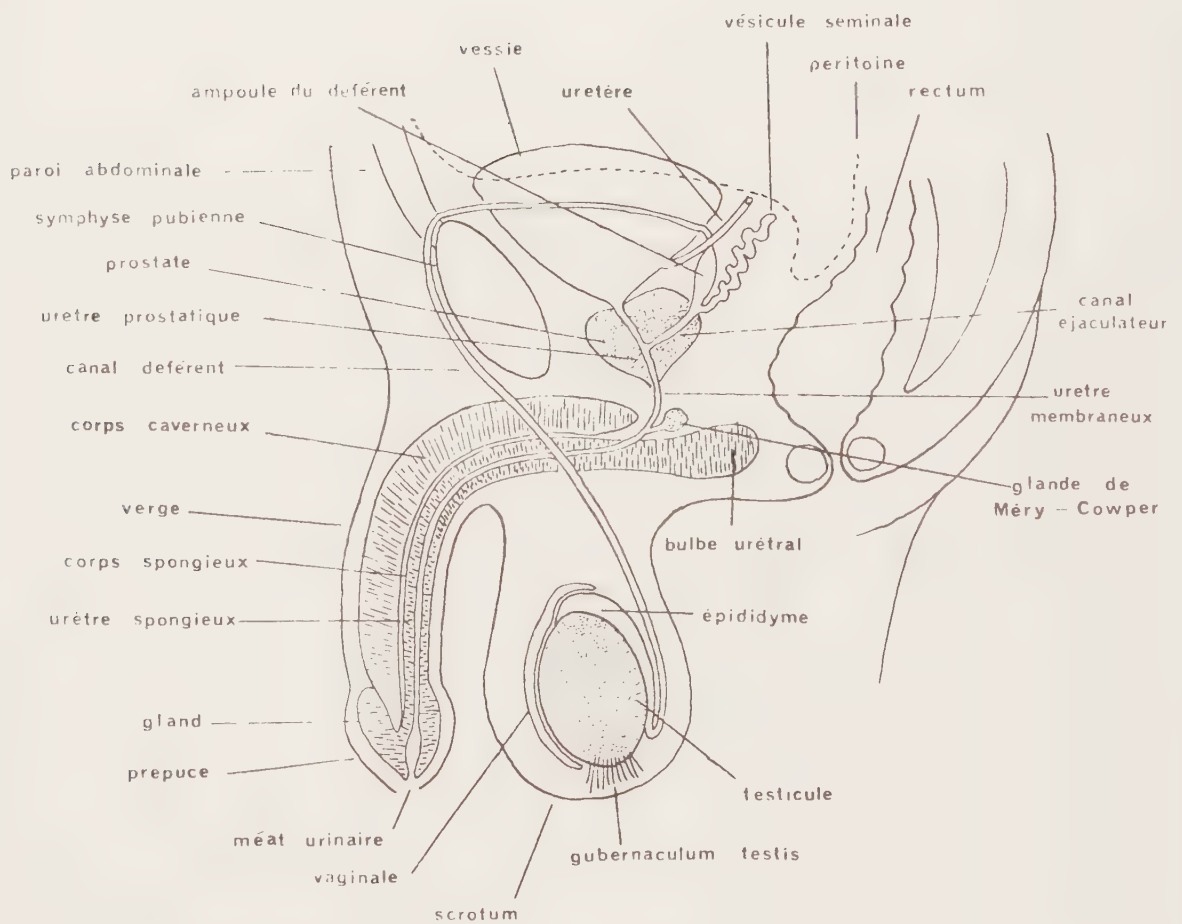
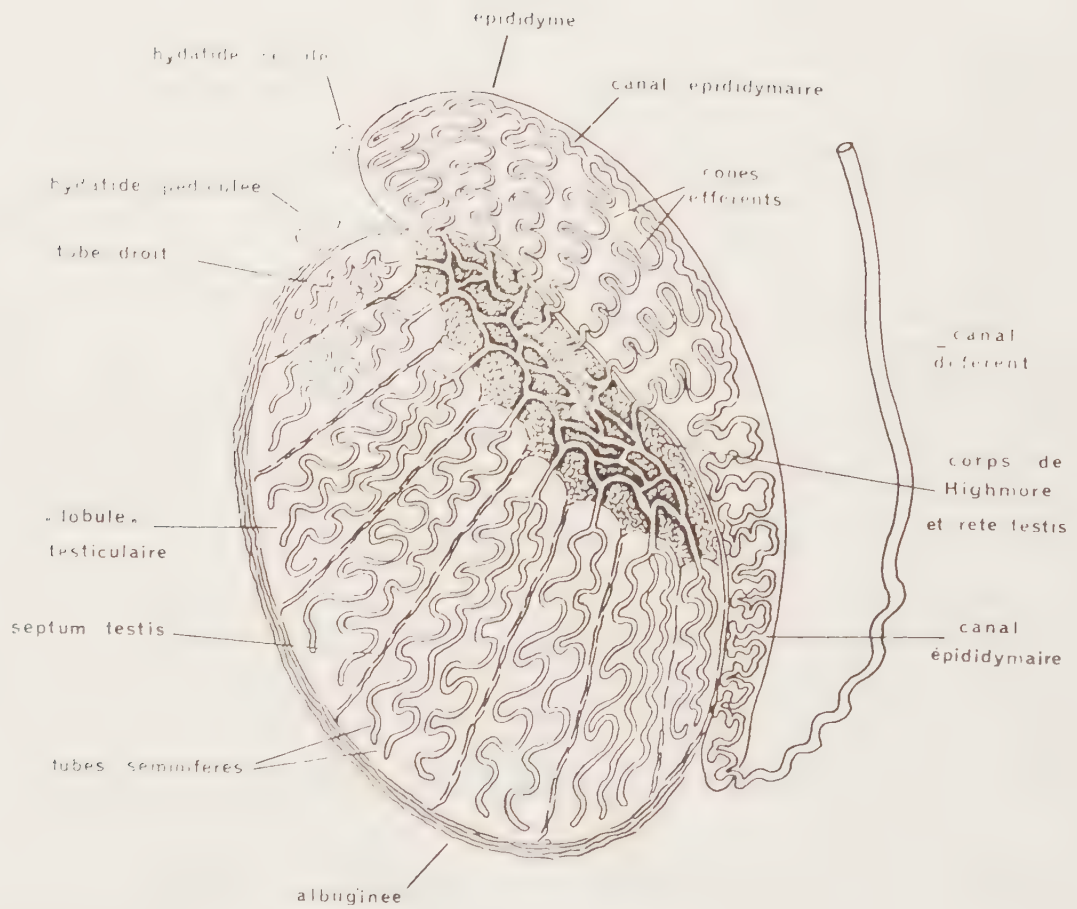


FIGURE 2 : ORGANISATION GENERALE DU TESTICULE DE L'ADULTE

(reproduite avec l'autorisation de CZYBA) (57).



Le réflexe crémastérien est représenté par la contraction du crémaster lors du grattage de la face interne des cuisses ; il dépend du métamère L_1 .

5) la tunique fibreuse qui enveloppe à la fois le testicule et le cordon,

6) la tunique vaginale enfin, membrane séreuse dans laquelle s'invagine le testicule et son épидидyme. Elle comporte un feuillet viscéral et un feuillet pariétal, interceptant entre eux une cavité virtuelle : la cavité vaginale.

2.3. Vascularisation et innervation (Fig. 3) :

A. Les artères :

La circulation artérielle de la glande génitale est assurée par 3 artères :

- artère spermatique plus spécialement destinée au testicule,
- artère déférentielle qui se distribue en deux branches au pôle supérieur du testicule mais surtout au niveau de la portion initiale du canal déférent et à la partie postérieure de l'épididyme,
- artère funiculaire, autre artère accessoire.

Ces trois artères s'anastomosent à plein courant et peuvent se suppléer mutuellement.

L'artère spermatique donne deux branches terminales :

. l'artère épидидymaire qui s'anastomose avec l'artère funiculaire et l'artère déférentielle dans le cordon,

. l'artère testiculaire qui assure pratiquement totalement la vascularisation du testicule. Elle donne une branche terminale interne et une branche terminale externe. Les branches externes de l'artère testiculaire et de l'artère déférentielle ont la même distribution ; elles se ramifient dans l'albuginée et dans les cloisons radiaires. Les vaisseaux convergent vers le corps de Highmore "hile" du testicule formé par la réunion des tubes droits. De là, partent des branches récurrentes qui se distribuent entre les tubes séminifères dans lesquels elles ne pénètrent pas. Cette disposition curieuse est interprétée comme un

dispositif préservant la lignée séminale d'éventuelles variations brutales de la pression artérielle.

Les travaux de HARRISON (74) et ADAMS (1948 - 1956) ont mis en évidence certaines particularités anatomiques de l'artère testiculaire chez l'homme :

- c'est la plus longue et la plus étroite de toutes les artères viscérales. Elle est par conséquent plus sujette qu'une autre à une vasoconstriction isolée.

- c'est une artère rectiligne ; il s'ensuit que les variations de température entre la cavité péritonéale et le scrotum ne sont que de 1 degré chez l'homme, alors qu'elles sont de 13° chez le bélier.

- c'est une artère entourée d'un plexus veineux très développé, le plexus pampiniforme jouant un rôle important dans la régulation de la température du sang artériel, par mécanisme d'échange à contre courant.

B. Le retour veineux est assuré d'une part par le plexus veineux spermatique antérieur ou pampiniforme, d'autre part par le plexus veineux spermatique postérieur. Les deux plexus sont anastomosés entre eux.

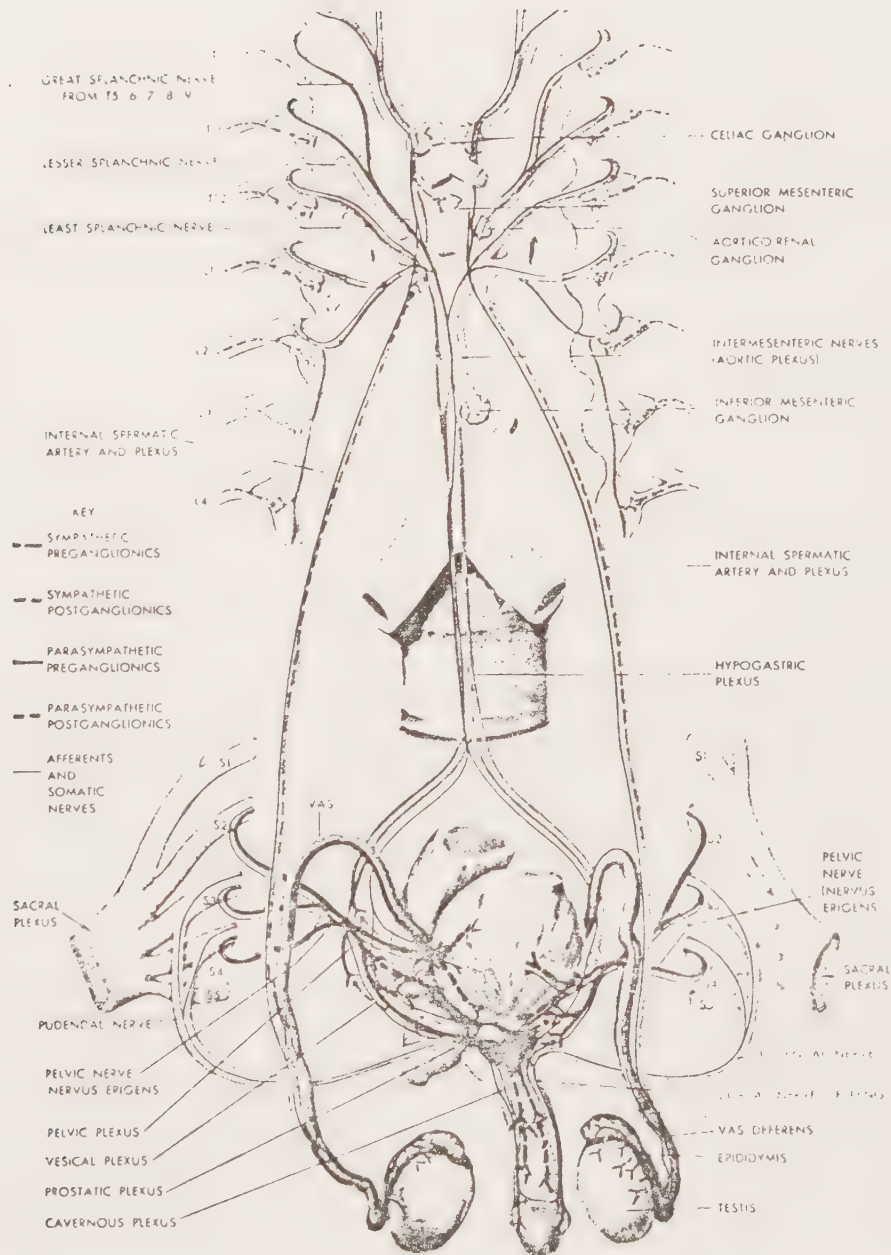
Le plexus veineux postérieur se jette dans la veine épigastrique qui se termine dans la veine iliaque externe. Le plexus veineux antérieur se continue dans la veine spermatique. A droite celle-ci se jette dans la veine cave inférieure et à gauche dans la veine rénale.

Un fait domine dans la vascularisation veineuse du testicule : la facilité du reflux sanguin de la veine rénale dans la veine spermatique gauche.

C. La vascularisation lymphatique est riche, formée de réseaux lymphatiques dans l'albuginée, qui remontent le long des vaisseaux spermatiques et se terminent dans le groupe moyen des ganglions latéro-aortiques.

FIGURE 3 : INNervation DU SYSTEME GENITAL MALE

(reproduite de l'ouvrage de NETTER) (146).



D. Innervation testiculaire :

Elle est assurée par des rameaux issus du plexus spermatique.

On distingue :

- une innervation sensitive locale, sous la forme de fins ramuscules,
- une innervation effectrice représentée par des fibres propres à la paroi des tubes séminifères,
- des complexes neuro-épithéliaux, amas de cellules particulières situés dans le corps de Highmore.

-:-

3. DONNEES HISTO-PHYSIOLOGIQUES :

=====

3.1. Ultra-structure du tube séminifère :

Les spermatozoïdes sont élaborés dans de longs canalicules de petit diamètre (300 à 400 μ) : les tubes séminifères. Ce sont des structures complexes formées d'une membrane limitante, de cellules de SERTOLI constituant l'élément de soutien et de cellules germinales à des stades de développement variés.

La membrane limitante se compose de plusieurs couches de cellules aplaties séparées l'une de l'autre par une lame basale et des fibres collagènes. Par suite de leur ressemblance morphologique avec des fibres musculaires lisses, ces cellules sont considérées comme des éléments contractiles désignés actuellement sous le nom de "cellules myoïdes". On ignore ce que la présence des cellules contractiles dans la membrane limitante des tubes séminifères signifie au point de vue fonctionnel (151).

Les cellules de SERTOLI sont de grandes cellules non prolifératives dotées d'un grand noyau polymorphe et d'un cytoplasme abondant. Leur base repose sur la membrane limitante du tube, tandis que leur cytoplasme apical en atteint la lumière. Le cytoplasme contient l'ensemble habituel d'organites (mitochondries,

réticulum endoplasmique granulaire et agranulaire, appareil de Golgi) et, de plus, des enclaves lipidiques, des corpuscules analogues aux lysosomes, parfois quelques pigmentations liposolubles, et de nombreux filaments. Une structure paracristalline dénommée cristalloïde de CHARCOT-BOTTCHER est également présente occasionnellement. Des régions latérales et apicales partent de nombreuses projections cytoplasmiques finement réticulées qui s'infiltrant entre les cellules germinales environnantes, de telle sorte que chaque cellule germinale est en contact immédiat avec la surface des cellules de SERTOLI (45).

A proximité de la membrane limitante, au dessus de la souche des spermatogonies, les projections cytoplasmiques latérales des cellules de SERTOLI adjacentes sont reliées par des complexes de jonction caractéristiques situés à la surface de la cellule, accompagnés de filaments et de citernes de réticulum endoplasmique appartenant au cytoplasme sous-jacent.

Des études récentes ont montré que ces complexes de jonction des cellules de SERTOLI divisent l'épithélium séminifère en deux compartiments distincts : un compartiment basal où sont situés les spermatogonies et les spermatocytes pré-leptotènes, et un compartiment bordant la lumière et contenant les spermatocytes et les spermatides (151).

3.2. Description et durée du cycle de la spermatogénèse :

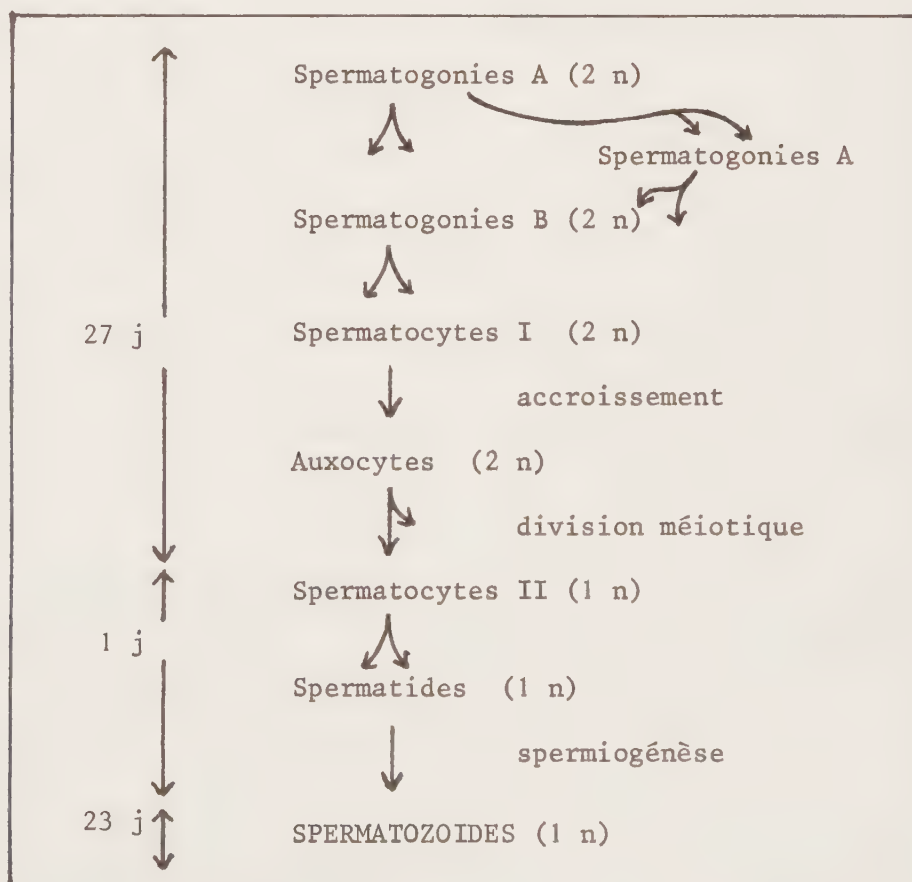
La spermatogénèse est l'ensemble des processus qui, à partir des cellules germinales souches, les spermatogonies, aboutissent aux spermatozoïdes. Les travaux modernes ont d'une part précisé les caractéristiques des différentes cellules apparaissant successivement dans la lignée spermatique, d'autre part, apprécié leur répartition, et enfin la durée de la spermatogénèse. La gamétogénèse mâle présente ceci de particulier : le spermatozoïde est porteur d'une gamète, au sens génétique du terme, c'est à dire qu'il contient les informations chromosomiques du père ; mais c'est également une cellule mobile, de physiologie et de structure complexes, capable de survivre et de cheminer dans les voies génitales féminines à la rencontre du gamète femelle qu'il va pénétrer.

Chez l'homme, un protocole expérimental extrêmement minutieux a été mis en oeuvre par HELLER et CLERMONT (79) chez des condamnés, volontaires, ayant déjà subi une section ou une ligature des canaux déférents. Ils ont injecté

directement dans le testicule des doses de thymidine $3H$, repéré les zones d'injection, puis effectué des prélèvements biopsiques au niveau de ces zones à des intervalles de temps différents : de une heure à quarante six jours. Ils ont, sur ces prélèvements, étudié la répartition des "associations cellulaires" et, par des procédés d'autoradiographie cellulaire, reconnu la cellule la plus avancée dans la lignée spermatique qui soit "marquée" par l'isotope. L'interprétation de ces résultats est possible grâce à des diagrammes qui figurent la dynamique de la spermatogénèse.

1°) Les cellules souches, ou spermatogonies A :

ces cellules, à 46 chromosomes (44 XY) caractérisées par une chromatine nucléaire extrêmement fine, se divisent activement et donnent : soit deux autres spermatogonies A, soit deux spermatogonies B qui présentent des granules, des flaques ou des croûtes de chromatine fortement colorée liés à la membrane nucléaire et se divisant à leur tour, donnent chacune deux spermatocytes.



SCHEMA GENERAL DE LA SPERMATOGENESE CHEZ L'HOMME

2°) Chaque spermatocyte I subit d'abord une période d'accroissement considérable au terme de laquelle il prend le nom d'auxocyte, puis une période de division méiotique, avec réduction chromosomique, aboutissant à deux spermatocytes II.

a) pendant la PROPHASE, s'opèrent les échanges de matériel génétique.

On y distingue les stades :

- préleptotène
- leptotène, avec isolement des chromosomes sexuels à la périphérie du noyau,
- zygotène, avec groupement et accollement des chromosomes homologues.
- pachytène, avec clivage longitudinal des chromosomes en deux chromatides, d'où 4 chromatides par portée de chromosomes,
- diplotène, avec échange de matériel chromosomique entre les autosomes, mais pas entre les chromosomes sexuels,
- enfin diacinère, avec séparation progressive des autosomes homologues.

b) pendant la METAPHASE, les chromosomes se placent sur le plan équatorial du fuseau.

c) pendant l'ANAPHASE, les chromosomes homologues se séparent totalement.

d) pendant la TELOPHASE, les noyaux de chaque cellule-fille se reconstituent.

Cette division méiotique d'un spermatocyte I aboutit donc à deux spermatocytes II comportant : l'un 22 autosomes et le chromosome X, l'autre 22 autosomes et le chromosome Y.

3°) Chaque spermatocyte II se divise alors en deux spermatides.

4°) Chaque spermatide va, sans division, se transformer progressivement en trois semaines, pour devenir un spermatozoïde. Ce dernier processus, appelé spermiogénèse, comporte :

- un allongement du noyau et une condensation de la chromatine,
- au niveau cytoplasmique, la formation de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi, la formation du flagelle à partir du centriole distal, et une modification des organites.

5°) Au total, la spermatogénèse dure 74 jours en moyenne chez l'homme.

En conclusion : à partir d'une spermatogonie B, contenant 44 autosomes, un chromosome X et un chromosome Y, il se forme par suite des divisions cellulaires successives 8 spermatozoïdes contenant chacun 22 autosomes et un chromosome sexuel (4 avec X, 4 avec Y) (124).

3.3. Aperçu dynamique et topographique de la germatogénèse :

Bien des inconnues persistent concernant la physiologie du tube séminifère. On sait cependant que les cellules germinales se multiplient en étroite connexion avec les cellules de SERTOLI, qui occupent essentiellement la périphérie du tube. Les spermatogonies se disposent à la périphérie et, d'une manière générale, plus on se rapproche de la lumière, plus l'épithélium germinale apparaît différencié. En effet, les spermatides "mûrissent" dans la zone périphérique, au contact des cellules de SERTOLI dans lesquelles ils semblent implantés.

Les cellules germinales d'un âge donné ne sont pas disposées au hasard dans le tube : ainsi retrouve-t-on une prédominance de cellules du même âge dans des zones du tube qui affectent une disposition hélicoïdale.

Le rôle des cellules de SERTOLI reste très obscur. Leur rôle de soutien semble démontré. Leur fonction nutritive et métabolique est très probable, car les cellules germinales évoluent véritablement encastrées dans les cellules de SERTOLI. Mais on ne semble pas avoir démontré la réalité et encore moins la nature des "échanges" entre le tissu Sertolien et le tissu germinale.

Depuis longtemps, on leur attribue un rôle endocrinien, dans la régulation de la FSH. L'influence de l'épithélium germinale sur la sécrétion de FSH est suspectée par l'élévation du taux de FSH plasmatique chez les hommes atteints de troubles tubulaires tels qu'aplasie des cellules germinales, syndrome de Klinefelter, radiolésions testiculaires, oligospermiesévère, et destruction des

éléments cellulaires germinaux par chimiothérapie.

Peu d'études ont été consacrées à l'interaction de la FSH et du tube séminifère. La FSH déclenche la synthèse des protéines dans le testicule, comme en témoigne l'incorporation d'acides aminés dans les protéines et les polysomes ainsi que l'accroissement de la synthèse d'ARN nucléaire. On pense également que l'AMP_C pourrait agir comme médiateur au début de l'action de la FSH (151).

Les cellules de SERTOLI sont responsables de l'élaboration de l'ABP (androgen binding protein) protéine de découverte récente (124) liant les androgènes dans le plasma séminal, et distincte de la Te BG (testosterone oestradiol binding globulin) du plasma sanguin. L'ABP, sécrétée sous l'influence de la FSH permet un accroissement de la concentration d'androgènes au contact des cellules germinales.

-:-

4. LE SPERMATOZOÏDE. =====

4.1. Morphologie :

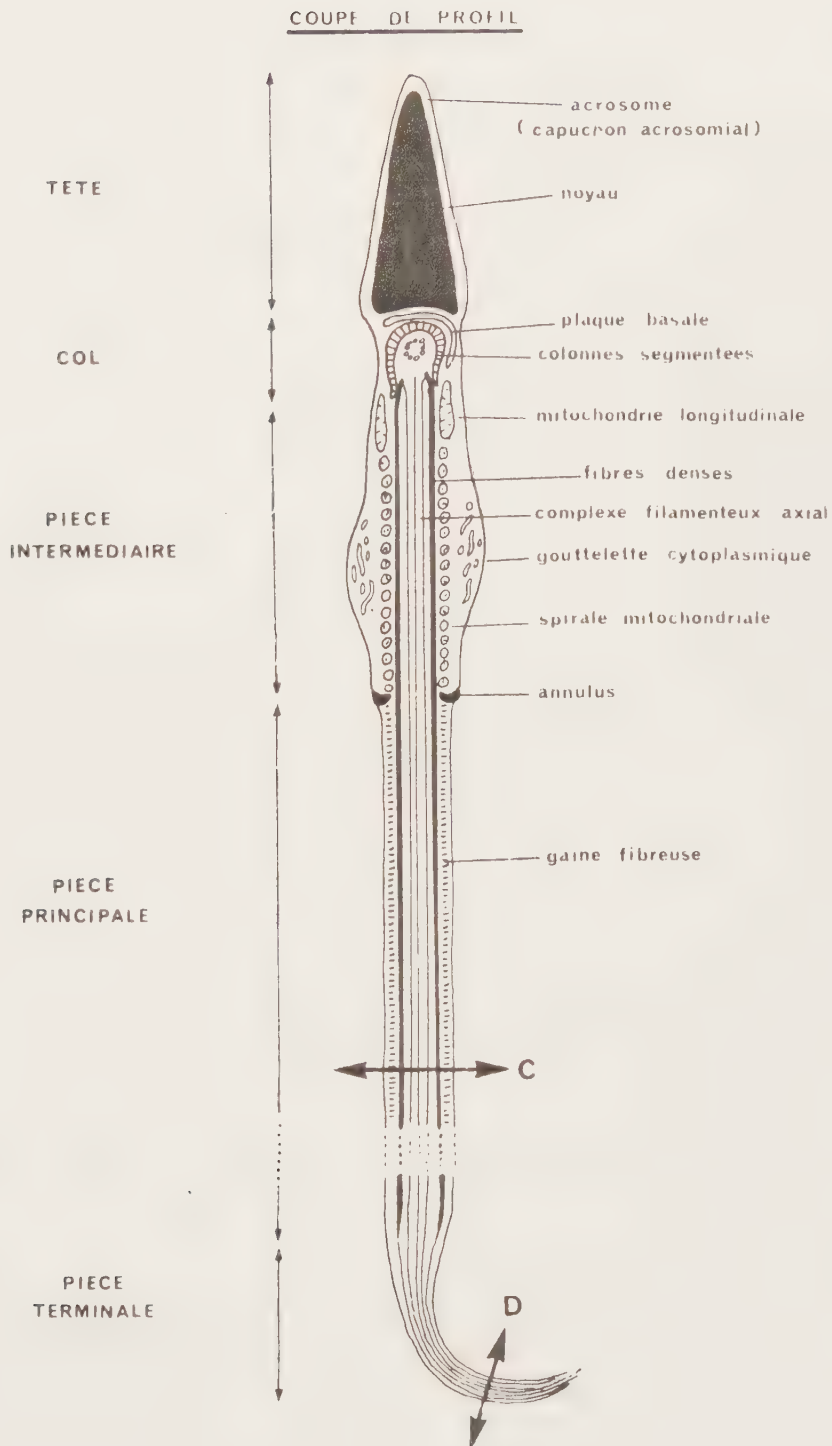
En microscopie optique, le spermatozoïde présente trois parties : une tête allongée coiffée de l'acrosome, et renfermant le noyau à sa base ; une pièce intermédiaire, traversée d'un filament axial autour duquel s'enroule un filament spiralé ; enfin une queue ou flagelle entourée d'un mince manchon cytoplasmique dans sa partie proximale.

Depuis 1960 grâce au perfectionnement des techniques d'examen en microscopie électronique on a pu détailler la structure fibrillaire de la pièce intermédiaire et du flagelle (59). (Fig. 4).

4.2. Capacitation du spermatozoïde :

Animé de mouvements indispensables à son pouvoir de fécondation, le spermatozoïde subit probablement, pendant la traversée depuis le testicule jusqu'à l'ovule, des transformations qui le rendront fécondant. Les spermatozoïdes testiculaires ne le sont pas.

FIGURE 4 : ASPECT DU SPERMATOZOÏDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE
(reproduite avec l'autorisation de CZYBA) (59)



La "capacitation" des spermatozoïdes fait intervenir des facteurs mal connus, où chacune des zones des voies génitales masculine et féminine a probablement son rôle à jouer.

-:-

5. LES VOIES GENITALES MALES.

=====

Comprenant le rete testis, l'épididyme, le canal déférent, les vésicules séminales, la prostate, les canaux éjaculateurs, les glandes de Cowper, l'urètre et le pénis, ces voies sont sous la dépendance des androgènes, et un récepteur de l'hormone mâle a été isolé dans la prostate, les vésicules séminales et l'épididyme. Chacun de ces organes participe au transport des spermatozoïdes, et à l'élaboration du plasma séminal, et représente donc un maillon de la fonction de reproduction. Il vient d'être démontré, dans différentes espèces, que la concentration d'ABP diminue depuis le rete testis jusqu'à la queue de l'épididyme où elle devient nulle. Ces données suggèrent le rôle important de l'épididyme dans la maturation des spermatozoïdes.

-:-

6. CONTROLE NEURO-ENDOCRINIEN DE LA FONCTION SPERMATOGENETIQUE.

=====

Les influences neuro-endocriniennes sur la spermatogénèse sont d'origines diverses ; on peut schématiquement distinguer :

- un contrôle hormonal gonadotrope hypothalamo-hypophysaire
- une influence des stéroïdes sexuels
- des relations avec le système nerveux.

6.1. Les hormones gonadotropes :

Il existe trois hormones gonadotropes antéhypophysaires : FSH, LH (ICSH) et prolactine. La sécrétion de ces hormones gonadotropes antéhypophysaires dépend de neuro-hormones d'origine hypothalamique.

On admet que la FSH est l'hormone-clé de la spermatogénèse : elle stimule, en synergie avec la LH, le développement du tissu germinale, et est elle-même sous la dépendance de ce tissu par un mécanisme de rétrocontrôle. Ces notions reposent sur les constatations suivantes :

- chez le rat hypophysectomisé (l'hypophysectomie entraîne une involution de la lignée séminale et des cellules interstitielles), l'injection de faibles doses de FSH purifiée provoque une augmentation du poids du testicule, relance l'activité spermatogénétique et s'accompagne de l'apparition de spermatozoïdes dans l'épididyme (29).

- chez la chauve-souris mâle en période d'hibernation, les tubes séminifères ne présentent que des cellules de SERTOLI et quelques spermatogonies quiescentes. L'administration de FSH purifiée provoque une hyperactivité des cellules de SERTOLI.

- les études menées chez l'homme, quoique peu nombreuses, ont aussi tenté d'élucider le rôle des hormones hypophysaires sur le déroulement de la spermatogénèse (169).

GEMZELL et KJSSLER (58) ont traité un malade partiellement hypophysectomisé, par les gonadotrophines pituitaires humaines. Avant traitement, la biopsie testiculaire objectivait une activité spermatogénétique bloquée au stade de spermatides primaires. Après 3 semaines de traitement, des spermatozoïdes furent retrouvés dans l'éjaculat et après 13 semaines, leur nombre atteignait 13 millions/ml. Ce résultat associé au fait qu'avant traitement existaient tous les stades de la première division et de la métaphase de la seconde division méiotique ainsi que des spermatides immatures, ont amené ces auteurs à conclure à l'autonomie des processus spermatogénétiques jusqu'au stade de spermatide primaire.

Il faut remarquer cependant que le sujet n'était que partiellement hypophysectomisé et qu'il subsistait peut être une activité gonadotrope suffisante pour prévenir l'involution classique de l'épithélium germinale.

MAC LEOD et coll. (135) rapportent un cas de malade totalement hypophysectomisé et traité par HMG (PERGONAL) à action "FSH like".

Ces auteurs tirent les conclusions suivantes :

. l'hypophysectomie totale entraîne chez l'homme une involution rapide de la spermatogénèse, liée à la chute brutale de FSH. Cependant quelques spermatocytes I au stade pachytène sont observés, ce qui peut correspondre :

- + soit à la persistance, après hypophysectomie, d'une sécrétion de petites quantités de FSH.
- + soit à une autonomie de la mitose et de la prolifération des spermatogonies, jusqu'au stade de spermatocyte I.

Toutefois les résultats du traitement substitutif par les gonadotrophines permettent d'envisager une action de la FSH au niveau des spermatogonies, avec induction de la mitose et de la prolifération de ces cellules.

MANCINI et coll. (131) ont étudié un groupe de 15 sujets hypophysectomisés (de 18 à 63 ans) traités par HCG à action "ICSH like", par HMG ou par une association de ces deux hormones.

La gonadotrophine chorionique HCG permet de faire rétrocéder la hyalinisation des tubes séminifères et augmente légèrement leur diamètre ; elle favorise la maturation de l'épithélium germinale jusqu'au stade pachytène (spermatocytes I) et assure la prolifération des cellules de Leydig. HMG entraîne aussi une augmentation du diamètre des tubes et la maturation des cellules de SERTOLI. Son évolution sur l'épithélium germinale est plus importante car elle permet l'évolution jusqu'au stade des spermatides, voir même de spermatozoïdes. L'association HCG + HMG renforce de façon significative l'action d'HMG seule sur la production de spermatides et de spermatozoïdes.

PAULSEN (154) conclut que HCG, par son action "ICSH like", stimule les cellules de Leydig et par conséquent la sécrétion de testostérone et permet une maturation de l'épithélium germinale jusqu'à un degré variable selon les sujets.

En résumé, les données expérimentales et cliniques permettent d'envisager une synergie d'action entre FSH et ICSH (par l'intermédiaire des androgènes sécrétés) (9, 211). Il semble que l'action testiculaire de la FSH ne puisse se réaliser que s'il existe au préalable un niveau suffisant d'androgènes intratesticulaires. Dans ces conditions on peut considérer que si le passage des gonocytes aux spermatogonies souches est sous la dépendance de l'hypophyse (le facteur responsable de cette différenciation étant encore inconnu), la FSH a une action sur les spermatogonies en permettant à un plus grand nombre de cellules d'entamer une différenciation ultérieure. ICSH prolongerait la vie des spermatogonies (54).

Enfin FSH et ICSH agiraient sur la qualité des spermatozoïdes produits (152, 132).

6.2. Les stéroïdes sexuels :

De nombreux arguments expérimentaux et cliniques prouvent que les androgènes, les oestrogènes et les progestagènes exercent une influence sur le testicule exocrine.

6.2.1. Les ANDROGENES :

L'action des androgènes sur la spermatogénèse est d'autant plus intéressante à préciser, que la seconde fonction testiculaire, la fonction endocrine, est représentée par la production de stéroïdes parmi lesquels les androgènes occupent la première place. Il existe donc des relations directes et indirectes certaines entre les deux fonctions testiculaires (dont les tissus responsables sont contigus) mais leur nature et leur importance exactes sont encore incomplètement élucidées (169).

Les androgènes susceptibles d'agir sur la spermatogénèse peuvent avoir une double origine :

- une origine Leydigienne
- une origine Sertolienne.

L'effet des androgènes exogènes sur la spermatogénèse est différent selon que l'on s'adresse à l'animal intact ou à l'animal hypophysectomisé.

- Chez l'animal hypophysectomisé, les androgènes assurent un maintien de la spermatogénèse (13).

- Chez l'animal intact, ils sont susceptibles d'exercer un effet secondaire direct sur le testicule, à savoir la stimulation de l'épithélium séminifère, lorsque le seuil d'inhibition hypophysaire est dépassé. En effet, toutes les doses d'androgènes freinent l'hypophyse proportionnellement à leur importance, mais avec de fortes doses l'effet inhibiteur sur la glande pituitaire (et par conséquent sur le testicule) est neutralisé par l'effet stimulant direct concomittant de l'androgène sur les tubes séminifères.

Lorsque l'on envisage les effets des androgènes sur la spermatogénèse, il faut donc tenir compte de la dose administrée : si elle est faible, elle est nocive par action indirecte (freinage hypophysaire); si cette dose est forte, bien qu'inhibant la glande pituitaire, elle possède cependant en plus un effet stimulateur direct (117).

Les travaux de différents auteurs (77, 81), relatifs aux effets de la testostérone sur le testicule humain, ont mis en évidence une atrophie des tubes séminifères avec cessation complète de la spermatogénèse ainsi que des modifications importantes de la membrane basale (hyalinisation). Apparemment, cette atrophie sévère n'est pas améliorée par des doses relativement élevées de testostérone. Après suspension du traitement, on observe cependant une récupération complète au bout de 17 mois, et la spermatogénèse semble, de plus, améliorée. Ce phénomène dit de "rebond" a été utilisé initialement par HECKEL et coll (76), dans le traitement de la stérilité masculine. Il est à noter toutefois que cette amélioration, qualitative et quantitative n'est pas retrouvée chez tous les sujets traités.

6.2.2. Les OESTROGENES sont considérés comme de puissants inhibiteurs de la spermatogénèse. Avec un traitement prolongé, on constate une disparition des spermatides et plus tard des spermatocytes. Les études ont été réalisées, soit chez des sujets traités par oestrogénothérapie pour un néoplasme prostatique (187), soit chez des délinquants sexuels traités aux oestrogènes (40), soit enfin chez des sujets présentant une cirrhose ancienne avec atrophie testiculaire (140).

6.2.3. Les PROGESTAGENES naturels ou artificiels sont également susceptibles d'inhiber la spermatogénèse (ce qu'a été vérifié chez l'homme) ; il est malaisé de déterminer le stade du cycle spermatogénétique le plus sensible aux effets des progestagènes. Il est probable que l'action des progestagènes artificiels sur le tube séminifère soit directe mais le mécanisme intime n'est pas élucidé (59).

En conclusion : les gonadotrophines FSH, LH et les androgènes intratesticulaires sont impliqués dans la spermatogénèse, mais bien des inconnues persistent, puisque certaines données suggèrent que la FSH n'est pas strictement indispensable, ni même la testostérone (syndrome des eunuques fertiles).

L'existence d'un récepteur tubulaire de la FSH indique toutefois que cette hormone a sûrement un rôle à jouer, probablement par l'intermédiaire de l'ABP. En tout cas, l'élévation de la FSH est toujours constatée dans les lésions électives du tissu germinal. La substance exerçant un rétrocontrôle vis à vis de la sécrétion de FSH (l'inhibine) est une protéine en cours d'identification, distincte de l'ABP, récemment isolée par FRANCHIMONT dans le plasma séminal.

6.3. Régulation nerveuse :

L'influence du système nerveux sur la spermatogénèse est démontrée par diverses expériences et par des observations cliniques.

6.3.1. Le système nerveux végétatif périphérique :

Il intervient en tant qu'intermédiaire dans l'action des hormones gonadotropes. C'est ainsi que la destruction du ganglion sympathique prostatovésiculo-déférentiel entraîne une régression de l'épithélium séminal (28).

6.3.2. Le système nerveux central :

Il joue également un rôle important, en dehors de tout rapport avec l'appareil hypothalamo-hypophysaire .

. sur le plan expérimental :
.....

Les travaux de SOULAIRAC (190) ont largement prouvé l'intervention d'un double contrôle central de la spermatogénèse ; les principaux centres mis en jeu correspondent :

- d'une part, à la région hypothalamique postérieure en particulier les noyaux mamillaires,
- d'autre part, à certaines aires du néo-cortex (aire 6, 10, 24 de BRODMANN).

. sur le plan clinique :
.....

De nombreuses observations ont souligné la fréquence d'associations de lésions du névraxe et d'altérations de la spermatogénèse. L'influence de ces lésions nerveuses paraît relever de deux mécanismes :

- ou bien ces lésions intéressent une portion du névraxe se projetant sur l'hypothalamus,
- ou bien ces lésions perturbent directement les structures des tubes séminifères, sans relais hypothalamo-hypophysaire.

L'importance des relations entre le névraxe et la spermatogénèse conduit à individualiser un groupe de pathologie corrélative : les dégénérescences neuro-germinales (205).

-:-

7. LES FACTEURS INFLUENCANTS LA SPERMATOGENESE.

=====

7.1. Facteurs physiologiques.

7.1.1. Nutrition et spermatogénèse :

Toute perturbation métabolique grossière est susceptible d'entraver la spermatogénèse. L'insuffisance d'apport en protéines et notamment en arginine

peut provoquer des lésions testiculaires dues au déficit de sécrétion d'hormones gonadotropes antéhypophysaires sous l'effet de la privation protéique (148). La carence en vitamine A provoque des lésions dégénératives du spermatozoïde, tandis qu'une insuffisance en vitamine E s'accompagne de lésions des spermatides et des spermatozoïdes. Il est remarquable (comme on l'a vérifié chez l'homme victime de la famine) que les lésions testiculaires d'origine nutritionnelle sont d'autant plus graves que le sujet est plus près de la puberté.

7.1.2. Vascularisation testiculaire et spermatogénèse :

Le testicule est très sensible à l'ischémie ; les expériences suivantes le prouvent (74) :

- une ischémie de 30 minutes entraîne une atteinte de l'épithélium séminal et l'apparition de cellules plurinuclées correspondant à des altérations dans l'évolution des spermatides.

- une ischémie d'une heure détruit toutes les cellules de la lignée germinale, ne laissant subsister que des cellules de SERTOLI et les cellules interstitielles.

- une ischémie de une à six heures détruit entièrement tous les éléments cellulaires du tube séminifère.

7.2. Facteurs physiques.

7.2.1. Température et spermatogénèse :

Chez l'homme, les effets nocifs de l'augmentation de température sont connus depuis longtemps en Médecine du travail : des expositions prolongées de l'individu à de fortes chaleurs (comme celles réalisées dans les hauts fourneaux, des chambres de chauffe) entraînent des oligospermies.

HATA KEYAMA (75) a fait une expérience sur des hommes volontaires : chez 18 hommes de 21 à 26 ans, l'application locale d'une source de chaleur sur le scrotum a entraîné, après une seule exposition de 30 minutes, pour des températures de 44 à 47° C, une réduction significative du nombre des spermatozoïdes au bout de 5 à 7 semaines.

Une diminution de température semble tout aussi nocive pour l'épithélium séminal. Elle pourrait entraîner parallèlement des lésions des spermatozoïdes en transit dans l'épididyme.

7.2.2. Radiations et spermatogénèse :

En soumettant des testicules à certaines doses de rayons X ou de rayonnements γ , on peut provoquer des lésions profondes de l'épithélium séminal : les cellules les plus sensibles sont les spermatogonies A (3).

7.3. Facteurs pharmacologiques :

La liste des facteurs pharmacologiques susceptibles d'entraîner des lésions de l'épithélium séminal est extrêmement longue ; citons quelques exemples :

- l'acide érucique, acide gras qui provoque des lésions irréversibles de la lignée séminale.

- les nitrofuranes, dinitropyrroles sont des agents cytotoxiques par blocage des spermatocytes I au stade pachytène (145).

- les agents alkylants comme les moutardes azotées, le triéthylène mélamine et les anti métabolites comme le 6-azauracile, la 6-thioguanine, exercent des effets inhibiteurs sur la spermiogénèse (87).

- les substances anticancéreuses entraînent des lésions germinales sévères et généralement définitives. La colchicine peut déprimer momentanément la fonction germinale.

7.4. Facteurs génétiques :

Certaines affections congénitales provoquent un déficit gonadotrope, et par conséquent une absence totale de spermatogénèse, réversible par le traitement gonadotrope.

Une aplasie ou une dysplasie des cellules germinales primordiales peut-être due à des gènes mutants, et provoque une azoospermie.

La présence d'un ou plusieurs chromosomes X surnuméraires réalise un syndrome de Klinefelter, dont l'azoospermie constitue un signe essentiel.

-:-

8. CARACTERISTIQUES DU SPERME HUMAIN.

=====

Le liquide dans lequel nagent les spermatozoïdes constitue le fluide séminal. Celui-ci assure aux spermatozoïdes, d'une part un milieu de transport de volume correct, d'autre part, un milieu nutritif les maintenant en survie et stimulant leur motilité.

Le fluide séminal reflète l'ensemble des sécrétions des glandes accessoires et de tout l'épithélium glandulaire qui tapisse le tractus génital masculin : la prostate, les vésicules séminales, les glandes de Cowper, l'ampoule du déférent, l'épididyme et autres glandes situées tout le long de la paroi du canal urétral et des voies génitales.

8.1. Composition chimique :

8.1.1. La sécrétion prostatique légèrement acide (24), caractérisée par son absence totale de sucres réducteurs. Elle renferme :

- une fibrinolysine, très active, responsable de la liquéfaction du coagulum du sperme humain

- les phosphatases acides,

- l'inositol, l'acide citrique et l'acide sialique (133)

- les lipides : phospholipides, cholestérol, l'acide palmitique

- des protéines (albumine, transferrine, céruloplasmine, etc...)

- sodium, potassium, calcium et zinc

- la spermine polyamine qui présente un intérêt médico-légal, car elle cristallise. Elle est responsable de l'odeur caractéristique du sperme

- la spermidine : proche de la spermine avec des propriétés similaires.

La sécrétion prostatique est discontinue : elle fonctionne à l'occasion d'un rapport sexuel. Elle représente 13 à 32 % du volume de l'éjaculat.

8.1.2. La sécrétion des vésicules séminales (42) :

représente 46 à 80 % du volume de l'éjaculat. Elle est caractérisée par son taux élevé en substances réductrices. Il s'agit surtout du :

- fructose : il est présent dans tous les spermes sauf chez les sujets azoospermiques avec absence congénitale des déférents et des vésicules séminales.
- l'acide ascorbique.
- de nombreuses substances protéiques : lactoferrine et β globuline responsables de la coagulation du sperme éjaculé
- les prostaglandines : elles prennent naissance à partir d'acides gras insaturés tel l'acide arachidonique. 14 prostaglandines naturelles ont été identifiées ; elles sont désignées par les initiales PGE et PGF et sont numérotées $PGE_1 - E_2 - E_3$ etc... et $PG F_1 - F_2 - F_3$ etc... (de 1 à 14) (20).

La prostaglandine E_1 serait la plus importante quantitativement.

8.1.3. Les stéroïdes sexuels dans le sperme :

a) Les androgènes : il est encore impossible de connaître exactement si la testostérone du sperme provient des cellules de Leydig par diffusion à travers la paroi des tubes séminifères, ou si elle est synthétisée par les cellules de SERTOLI dans les tubes eux-mêmes.

Selon LACY et PETTITT (109) il existe 2 sites de production hormonale. La testostérone sécrétée par les cellules de Leydig traverse mal la "barrière" des tubes, elle serait déversée alors dans la circulation générale pour maintenir les caractères sexuels secondaires, agir sur le comportement psychique de l'individu etc.. Tandis que la testostérone nécessaire pour la spermatogénèse serait synthétisée sur place par les cellules de SERTOLI. Cette biosynthèse peut être effectuée même à partir du cholestérol par les cellules de SERTOLI en culture (7).

Le taux moyen de la dihydrotestostérone (DHT) dans le sperme est presque le double de celui du plasma ; l'élévation de la DHT n'est pas étonnante si l'on considère que le liquide séminal est en contact direct avec les cellules et les tissus cibles de la testostérone.

b) Les oestrogènes : la sécrétion des oestrogènes par les cellules de Leydig a été démontrée avec certitude puisque leur concentration a été trouvée plus élevée dans le sang de la veine spermatique que dans le sang périphérique.

L'oestradiol trouvé dans le sperme pourrait résulter d'une synthèse dans le compartiment tubulaire (197). L'oestrone pourrait résulter de l'inter-conversion avec l'oestradiol ou de l'aromatisation de Δ_4 androstène-dione.

Les résultats des stéroïdes hormonaux dans le sperme sont rassemblés dans le tableau I :

T	0.19 ng/ml (0.10 - 0.42)	0.0066 n mol/ml (0.0035 - 0.0147)
DHT	0.95 ng/ml (0.30 - 1.9)	0.0332 n mol/ml (0.0105 - 0.0665)
Δ_4	0.47 ng/ml (0.27 - 0.81)	0.0164 n mol/ml (0.0094 - 0.0283)
OE ₂	36.5 pg/ml (8 - 80)	0.136 p mol/ml (0.03 - 3)

TABLEAU I : Concentration spermatique des stéroïdes hormonaux par radioimmunologie. Valeurs moyennes et extrêmes (d'après TEA et coll). (197).

8.2. Le spermogramme :

Le spermogramme se définit comme l'ensemble des résultats fournis par l'examen macroscopique, microscopique et physicochimique du sperme.

Les critères de normalité du spermogramme peuvent être variables d'un auteur à l'autre ; ceux de GUILLON et PALMER (66) et de NETTER (146), établis chez des sujets après 3 jours d'abstinence sont les suivants :

- volume : 2 à 5 ml
- nombre de spermatozoïdes par ml : supérieur à 20 millions ;
l'oligospermie sévère commence au-dessous de 10 millions par ml.
- mobilité : supérieure à 60 % à la première heure.
- cytologie : moins de 20 % de formes anormales.

En pathologie, on définit : (110)

- l'azoospermie par l'absence de spermatozoïdes dans le sperme,
- l'oligospermie par une numération inférieure à 20 millions de spermatozoïdes par ml, ou 60 millions par éjaculat,
- la nécrospermie par l'absence de mobilité immédiate,
- l'asthénospermie par la diminution de la mobilité,
- la "tératospermie" (terme critiqué car ambigu) par l'augmentation des formes anormales.

--:-

9. LA BIOPSIE TESTICULAIRE.

=====

C'est une exploration indispensable devant un hypogonadisme ou une stérilité masculine. On étudiera sur la coupe histologique le rapport respectif du tissu séminifère et du tissu interstitiel, le diamètre des tubes séminifères,

l'activité spermatogénétique, la fibrose du tissu interstitiel, le nombre et l'aspect des cellules de Leydig (120).

<><><><>

où elles sont groupées en amas, ces cellules disparaissent dans les semaines qui suivent, pour réapparaître à la puberté sous l'influence des gonadotrophines.

En cours d'involution, elles peuplent aussi l'espace interstitiel du testicule.

- Les cellules mûres ou claires polyédriques, de 15 à 20 microns en moyenne, groupées en amas dans le tissu conjonctif lâche entourant les tubes séminifères. Elles sont en rapport étroit avec les capillaires dans lesquels elles déversent leur produit de sécrétion : les stéroïdes sexuels.

Leur noyau est arrondi, clair et contient un nucléole.

Le cytoplasme, en plus des organites habituels comprend :

- . des enclaves lipidiques, parfois abondantes, masquant le noyau.
- . des enclaves pigmentaires surtout abondantes chez les sujets âgés.
- . des enclaves protidiques, à aspect cristallin : ce sont des cristalloïdes de REINCKE ; leur présence dans les cellules de Leydig n'est pas constante.

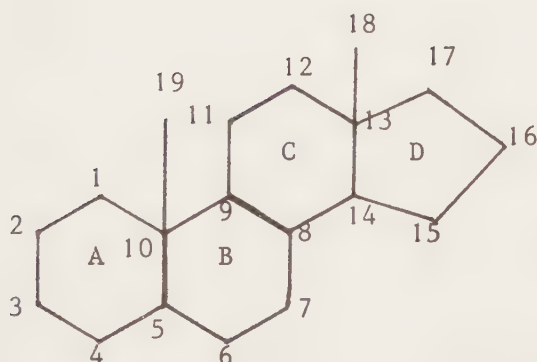
Ces cellules contiennent de l'acide ascorbique, sont riches en enzymes, tout en étant dépourvues de phosphatases alcalines. Elles donnent une réaction positive à la réaction d'ASCHBEL-SELIGMAN.

1.2. Histophysiologie :

Le tissu interstitiel du testicule adulte apparaît comme une glande endocrine. Sa sécrétion hormonale tient notamment sous sa dépendance la morphologie et le fonctionnement d'un certain nombre d'organes ou de tissus ; plusieurs de ces organes sensibles à l'action des hormones mâles entrent dans le cadre des "organes sexuels secondaires" (188).

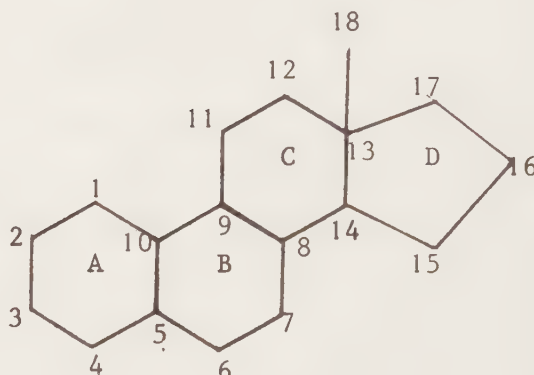
1.3. Structure biochimique :

Les androgènes testiculaires sont des hormones stéroïdes ayant 19 atomes de carbone ; ils possèdent tous la même structure chimique de base : l'androstane.



A N D R O S T A N E

=====



O E S T R A N E

=====

Les oestrogènes dérivent de l'oestrane à 18 atomes de carbone. Ils sont caractérisés par l'absence d'un radical méthyle sur l'atome de carbone n° 10, par un noyau A benzénique et par un hydroxyle phénolique fixé sur l'atome de carbone n° 3.

-:-

2. BIOSYNTHESE DES HORMONES TESTICULAIRES :

=====

Les stéroïdes sexuels d'origine gonadique sont produits dans différents types de cellules, selon un schéma général commun (Fig. 5). Il existe évidemment des variantes propres à chaque tissu gonadique, mais les différences sont plus quantitatives que qualitatives.

Ces données ont été surtout obtenues à partir d'expériences effectuées, *in vitro*, en mettant des précurseurs radioactifs en présence d'homogénats, de coupes ou de cultures de tissus ou en les perfusant à travers des organes isolés. Elles ont été remarquablement complétées par la mesure des sécrétions *in vivo*, surtout chez l'animal, mais aussi chez l'homme (5).

Le processus de synthèse de tous les stéroïdes testiculaires part du cholestérol, qui semble provenir en majeure partie du plasma (71), mais est formé aussi en quantité notable dans la glande testiculaire (41).

Le passage du cholestérol à la pregnénolone fait intervenir l'intermédiaire 20α , 22-dihydroxycholestérol, qui se transforme directement en pregnénolone et en aldéhyde isocaproïque sous l'action d'une desmolase (151, 23). Les hormones sexuelles sont ensuite formées à partir de la pregnénolone par deux voies bien établies, la voie 5-ène (anciennement Δ_5) et la voie 4-ène (anciennement Δ_4). Leur nom vient des éléments de structure communs aux stéroïdes qui la composent : dans la première voie, ceux-ci portent un hydroxyle fixé au carbone 3, en position β , accompagné d'une double liaison placée entre les carbones 5 et 6 (5-ène) ; la seconde séquence groupe des stéroïdes porteurs d'une fonction cétone en C-3 conjuguée à une double liaison allant de C-4 à C-5 (4-ène). Une autre voie possible, surtout dans le testicule, serait celle qui est constituée par les sulfates des 3β - hydroxy - 5 - ène stéroïdes (106) ; par contre pour de nombreux auteurs ceux-ci ont été surtout considérés comme des produits terminaux du métabolisme, alors qu'ils pourraient jouer un rôle dans la régulation de la sécrétion testiculaire (207). Le passage de la forme ester sulfate de 5-ène - 3β -ol - stéroïde au stéroïde libre 4-ène - 3-one comporte d'abord la libération du 5-ène - 3β -ol - stéroïde par action d'une stéroïde - sulfatase (38).

La transformation des stéroïdes de la colonne 2 (5-ène) (Fig. 5) en leurs correspondants de la colonne 3 (4-ène) s'effectue grâce à l'intervention d'une 3β - hydroxystéroïde - déshydrogénase oxydant la fonction alcool en C-3 en fonction cétone ; une isomérase active la migration spontanée mais lente de la double liaison, ce qui conduit à un stéroïde possédant la structure 4-ène - 3 one. Dans le sens vertical, les transformations s'effectuent respectivement grâce à une 17α - hydroxylase, à une $C_{17} - 20$ lyase qui permet la coupure oxydative de la chaîne latérale des stéroïdes en C-21 et une 17β - hydroxystéroïde déshydrogénase ; les propriétés de cette dernière ainsi que celles de la 3β - hydroxystéroïde deshydrogénase ont été étudiées récemment (153, 194, 195).

Les enzymes responsables de la production de testostérone à partir de la la prégnénolone sont concentrés dans la fraction microsomiale obtenue après fractionnement subcellulaire ; le 3β ol deshydrogénase possède la même localisation subcellulaire dans la plupart des tissus séroïdo-producteurs ou non, seul l'enzyme placentaire se partage entre les microsomes et les mitochondries (134). Ces enzymes qui se retrouvent dans la fraction microsomiale sont associées au réticulum endoplasmique lisse qui prédomine largement dans les cellules sécrétant des stéroïdes.

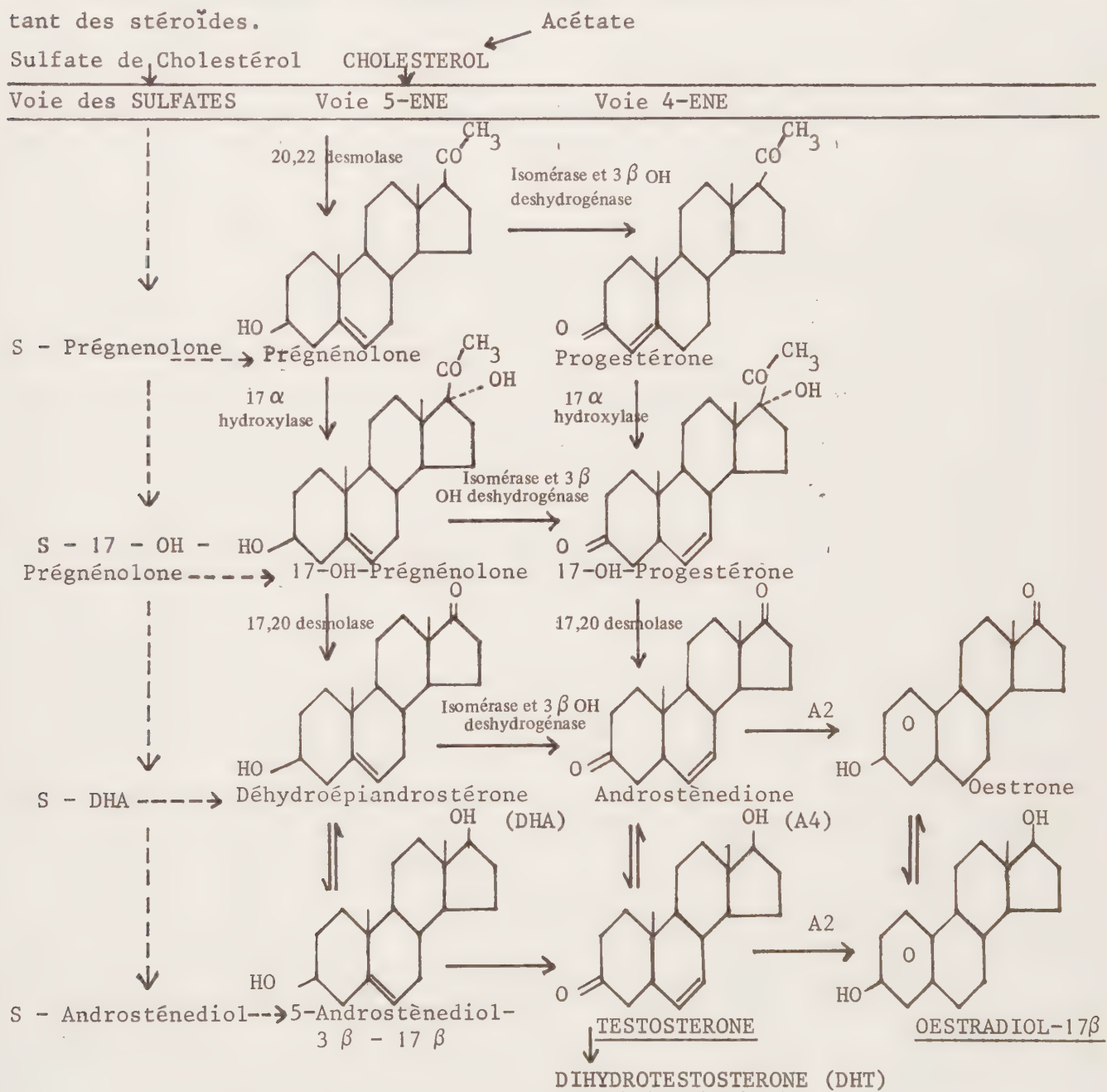


FIGURE 5 : Schéma des voies métaboliques dans les gonades.

En traits pointillés, les réactions en discussion (185).

Les transformations successives de ces dérivés ne peuvent être réalisées que sous l'influence d'enzymes spécifiques et toute anomalie, le plus souvent congénitale, entraîne des désordres importants qui se traduisent par une accumulation excessive des précurseurs (95).

NOMENCLATURE DES ENZYMES (Recommandations de l'IUPAC - IUB, 1972)

3 α - hydroxystéroïde - oxydoréductase :

E.C. 1.1.1.50. 3 α hydroxystéroïde : NAD (P)⁺ oxydoréductase.

3 β - hydroxystéroïde - oxydoréductase, 17 β - hydroxystéroïde - oxydoréductase :

E.C. 1.1.1.51. 3 (ou 17) β - hydroxystéroïde : NAD (P)⁺ oxydoréductase

Hydroxylases :

E.C. 1.14.99 - stéroïde, donneur d'hydrogène : oxygène oxydoréductase

5 α - réductase :

E.C. 1.3.1. 4-5 α : NADP⁺ Δ_4 - oxydoréductase.

5 β - réductase :

E.C. 1.3.1. 4-5 β : NADP⁺ Δ_4 - oxydoréductase

Sulfotransférase :

E.C. 2.8.2. - 3' - phosphoadényl sulfate : hydroxystéroïde - sulfotransférase

Glycuronosyl transferase :

E.C. 2.4.1. - UDP glucuronate : glucuronosyl transférase.

3. TAUX DE SECRETION ET TAUX DE PRODUCTION SANGUIN D'UNE HORMONE.

=====

Le taux de sécrétion d'une hormone correspond à la quantité réelle d'hormone déversée par le tissu endocrinien dans la circulation générale au cours de 24 heures.

Le taux de production sanguin mesure la quantité d'hormones apparue au niveau de la grande circulation quelle qu'en soit son origine, sécrétion par un tissu stéroïdo-producteur et production éventuelle périphérique à partir de précurseurs par les tissus.

Les stéroïdes sont déversés dans la circulation généralement sous forme libre d'alcool stéroïdes ; certains cependant peuvent être conjugués sous forme d'esters - sulfates tels que l'ester - sulfate de déhydroépi-androstérone.

Cette sécrétion a lieu rarement avec une vitesse constante, mais présente généralement un caractère pulsatile correspondant à des variations imprévisibles, d'amplitude variable et rapide, du taux sanguin de l'hormone correspondant à l'adaptation de la sécrétion sous l'effet de rétro-contrôle.

-:-

4. SECRETION DES ANDROGENES CHEZ L'HOMME.

=====

4.1. La sécrétion testiculaire.

Le testicule sécrète de nombreux androgènes : testostérone, androstène dione, et dihydrotestostérone. La testostérone est de loin le stéroïde le plus abondant et sa sécrétion testiculaire constitue l'origine presque exclusive de la testostérone circulante (193). Chez l'homme adulte, plus de 95 % de la testostérone plasmatique a son origine dans la sécrétion testiculaire (44). C'est pourquoi toute atteinte sévère de la sécrétion testiculaire se traduira, en l'absence de troubles de la clearance métabolique, par une chute évidente de sa concentration plasmatique.

L'importance de la sécrétion testiculaire de testostérone éclipse les autres sources d'androgènes.

Chez l'adulte le taux de production journalier de testostérone est de 5 à 8 mg/24 h.

Une sécrétion de la 5 α dihydrotestostérone existe chez l'homme normal ; cependant il est à noter que la DHT provient essentiellement de la conversion périphérique de testostérone notamment au niveau des organes cibles. Le taux de production de la 5 α dihydrotestostérone est de 0,3 mg/24 h (129).

D'autres androgènes auxquels il n'a pas été attribué de fonction hormonale, surtout si on considère leur faible taux de sécrétion, s'échappent de la glande : déhydroépiandrosterone (DHA) (56) et son sulfate (106) androstènediols - 3 β , 17 α ou 17 β et le sulfate de ce dernier enfin le sulfate de testostérone (107).

4.2. La sécrétion surrénalienne :

Certains androgènes ont une origine surrénalienne. Les androgènes sécrétés par les glandes cortico-surrénales sont des substances au pouvoir androgénique propre très faible, sinon nul, mais qui restent néanmoins susceptibles de se trouver cliniquement impliquées dans le développement de processus virilisants : soit en tant que témoins d'une sécrétion virilisante conjointe, soit parce que faisant l'objet d'une conversion ultérieure en androgènes vrais (ils se comportent dès lors comme des préhormones).

Ces stéroïdes, déjà rencontrés au cours de la biogénèse testiculaire en tant qu'intermédiaires de synthèse, sont élaborés par les zones fasciculée et réticulée des glandes cortico-surrénales (208).

Les voies de biosynthèse sont identiques à celles décrites à propos des testicules. Mais les séquences sont écourtées de telle sorte que les stéroïdes qui constituent des intermédiaires de synthèse testiculaire deviennent ici des produits terminaux de sécrétion.

a) Le sulfate de déhydro-épiandrostérone ou DHA_S et le déhydro-épiandrostérone libre :

L'action première d'une 17 - desmolase conduit immédiatement de la 17 α OH Pregnénolone à la DHA.

Il convient de remarquer que le cholestérol se présente en majeure partie sous la forme d'un ester sulfate, et que tous les stéroïdes en Δ_5 , 3 β OH qui en dérivent, et la DHA, en l'occurrence, restent eux aussi sous forme d'ester - sulfates. Le taux de production du DHA_S atteint 10 à 20mg /24 h chez l'homme. Il existe par ailleurs une sécrétion de DHA libre qui est évaluée de 3 à 7,2 mg/24 h.

b) L'androstène-dione ou Δ_4 A :

Elle constitue un produit de sécrétion des glandes cortico-surréaliennes comme des gonades. Sa biosynthèse est en tous points identique à celle décrite à propos du testicule. Le taux de production sanguin de l'androstène-dione est de 2,2 mg/24 h chez l'homme.

c) La 11 β hydroxyandrostène-dione :

Le taux de sécrétion de ce stéroïde est évalué de 2 à 4 mg/24 h.

L'ACTH influence la sécrétion des androgènes corticosurréaliens. L'injection de 25 mg d'ACTH en perfusion intraveineuse pendant 8 heures, double le taux de production du sulfate de DHA et augmente le taux d'excrétion des 17 céto-stéroïdes urinaires. L'ACTH agit sur la biosynthèse de la Δ_5 Pregnénolone cortico-surréaliennne par un mécanisme semblable à celui de LH au niveau gonadique.

D'une façon générale, sur le plan biochimique, un stéroïde androgène doit son activité à un certain nombre d'éléments structuraux propres à sa molécule ceci réside en l'existence d'une fonction hydroxylé en position 17 β , une structure mono planaire de la molécule, une fonction oxygénée au niveau du carbone 3.

4.3. Production périphérique d'androgènes actifs :

Les hormones sexuelles circulantes peuvent provenir de la conversion périphérique des précurseurs, eux-mêmes sécrétés par l'une ou l'autre glande, ou formés dans les tissus extra-glandulaires (foie, intestin, organes cibles). La déhydro épiandrostérone (DHA) et l'androstène-dione (Δ_4 A) sont avant tout des précurseurs de testostérone (T), peu actifs eux-mêmes (pré-hormones), ils sont convertis en testostérone (T) plasmatique par des enzymes tissulaires (Fig. 6).

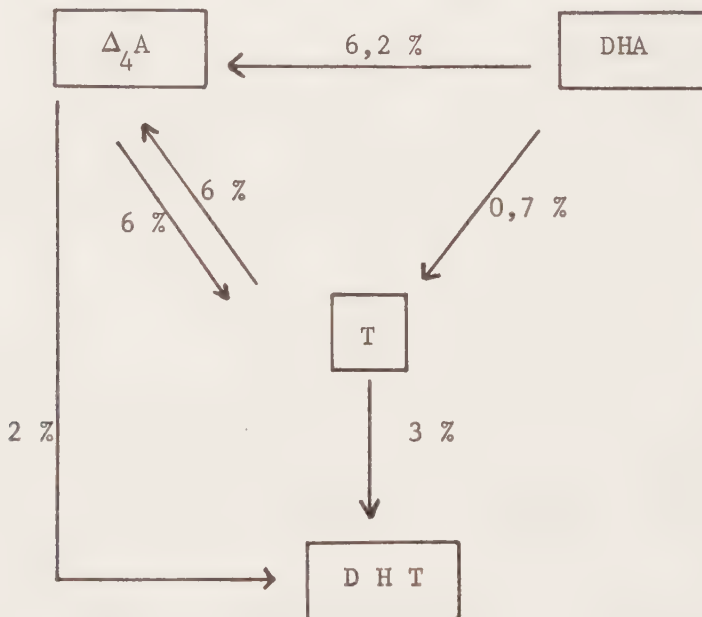


FIGURE 6 : Constantes de transfert de 4 androgènes plasmatiques chez l'homme. Ces chiffres indiquent le pourcentage de précurseur plasmatique converti en produit plasmatique quelles que soient les voies métaboliques empruntées et le lieu de métabolisme (130).

Pour certains auteurs (84) le tiers de l'androstène-dione (Δ_4 A) plasmatique provient de la conversion de testostérone. La réaction inverse, androstène - dione (Δ_4 A) testostérone (T) a lieu au niveau du foie et de certains organes cibles ; la déhydro épiandrostérone (DHA) et son sulfate se transforment aussi au niveau du foie en testostérone (T).

5. PRODUCTION DES OESTROGENES CHEZ L'HOMME.

=====

Le testicule produit oestradiol - 17 β et oestrone au niveau des cellules de Leydig. L'incubation de tissu testiculaire avec de l'acétate radio-actif conduit à la formation d'oestrogènes radio-actifs. Les urines de l'homme contiennent de faibles quantités d'oestrogènes. L'oestrogénurie est augmentée par les gonadotrophines et abaissée par la castration (163).

Il importe de savoir que la majeure partie de l'oestrone et environ la moitié de l'oestradiol - 17 β produits chez l'homme sont d'origine extragonadique. Les autres sources sont pour l'oestrone soit une formation périphérique à partir de l'androstène-dione d'origine surrénalienne ou testiculaire, soit une sécrétion surrénalienne ; pour l'oestradiol - 17 β une formation à partir de la testostérone elle-même d'origine essentiellement testiculaire.

-:-

6. REGULATION DE LA SECRETION HORMONALE TESTICULAIRE (Fig. 7)

=====

6.1. La commande hypophysaire :

La LH (ICSH) glycoprotéine, d'origine hypophysaire, est l'hormone de stimulation physiologique de la cellule de Leydig. Injectée à l'homme, elle augmente la sécrétion testiculaire de testostérone. La gonadotrophine chorionique, dont l'action est identique à celle de la LH, est largement utilisée pour étudier les possibilités sécrétoires du testicule.

Un récepteur de la LH et de la gonadotrophine chorionique a été isolé sur les membranes des cellules de Leydig. Il s'agit d'une protéine de haute affinité et spécificité, ne liant pas la FSH. L'action de la LH sur la cellule de Leydig fait intervenir l'adényl-cyclase, avec formation d'AMP cyclique (124).

La prolactine a un rôle encore mal connu et discuté sur la sphère génitale. Certains travaux sont en faveur d'une action synergique de la prolactine avec LH (69).

In vitro, la prolactine potentialise l'action de la LH sur la synthèse et la sécrétion de testostérone par le testicule (69).

In vivo, la prolactine associée à LH rétablit une testostéronémie normale chez des rats hypophysectomisés ; chez l'homme, les pics spontanés de testostérone sont précédés d'environ 60 minutes par des pics de LH et de prolactine (175).

Inversement, un certain nombre de données permettent d'envisager une action inhibitrice de la prolactine : les hyperprolactinémies s'accompagnent très souvent chez l'homme d'impuissance et d'hypogonadisme (199) ; la sécrétion d'androgènes après stimulation par les gonadotrophines est plus importante lorsque la prolactine a été freinée (11).

Il semble donc que chez l'homme, la prolactine stimule la fonction androgénique dans les conditions sensiblement normales ; au contraire, elle l'inhiberait lorsque se trouvent réalisés des conditions d'hypersécrétion de prolactine (12).

La confrontation des différentes données de la littérature montre que le rôle de la prolactine dans l'infertilité reste mal élucidé : dans la majorité des cas, la prolactinémie basale reste dans les limites de la normale.

Le testicule endocrine exerce par voie hormonale un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion gonadotrope : les taux de LH et de FSH sont fortement augmentés après castration. Ils s'abaissent (mais incomplètement pour la FSH) après administration de testostérone et d'oestradiol mettant en évidence la différence de régulation des sécrétions des deux gonadotrophines (164 - 158).

Un facteur testiculaire "X" d'origine tubulaire a été impliqué dans le rétrocontrôle de la sécrétion de FSH (93 - 51 - 170). L'action des androgènes sur la fonction gonadotrope est susceptible de s'exercer à deux niveaux :

- la testostérone exerce une action inhibitrice vis à vis de la sécrétion de G_n RH hypothalamique

- la testostérone comme l'oestradiol a pour effet de moduler la réponse hypophysaire de FSH ou de LH à la stimulation hypothalamique ; il n'y a en effet qu'un seul facteur hypothalamique et qu'un seul type de cellule hypophysaire susceptible de sécréter LH et FSH.

Les stéroïdes sexuels agiraient donc non seulement au niveau de l'hypophyse mais également au niveau de l'hypothalamus pour en modifier l'activité.

Après injection de testostérone marquée, à des rats castrés, on constate une rétention de la radioactivité au niveau des cellules gonadotropes basophiles de l'hypophyse (181) comme au niveau de l'hypothalamus (noyau ventromédian et noyau arqué). Un système macromoléculaire de liaison spécifique ayant les mêmes caractères que celui de la prostate a été mis en évidence dans l'hypophyse (132 - 123). Les récentes revues sur ce sujet (99) précisent l'existence de récepteurs spécifiques pour la DHT au niveau de l'hypothalamus moyen, de l'éminence médiane et des amygdales.

NAFTOLIN et coll. (143) ont démontré l'existence au niveau de l'hypothalamus foetal humain d'une aromatisation de la Δ_4 - androstène dione marquée en oestrone. Cette constatation a été confirmée depuis dans de multiples espèces animales et l'on a actuellement un peu trop tendance à penser que l'action de la testostérone au niveau de l'hypothalamus passe par sa transformation en oestradiol - 17β (177 - 109). De récentes études menées en clinique humaine (180) ont en effet précisé que la DHT (non aromatisable) et l'oestradiol avaient sur la régulation des gonadotrophines une action différente.

6.2. La commande hypothalamique :

Une hormone hypothalamique, le LH-RH (= LH releasing hormone = LH releasing factor = LH - RF = LRF) a été extraite de l'hypothalamus puis synthétisée et est maintenant disponible pour l'exploration ante hypophysaire. Il s'agit d'un décapeptide. L'hypothèse d'une sécrétion FSH - RH hypothalamique a été complètement rejetée lors du 41 Congrès Français de médecine (Paris, Septembre 1977) (25). Le LH - RH en injection intraveineuse ou sous-cutanée à une dose de 50 μ g stimule fortement la sécrétion de LH, et cela dans les deux sexes.

La sécrétion de FSH est inconstamment augmentée à cette dose ; elle l'est constamment à une dose de 300 μ g ; mais elle est toujours, chez l'homme normal, moins stimulée que celle de la LH.

S'il est donc solidement établi que le LH - RH exogène stimule la sécrétion gonadotrope, le rôle du LH - RH endogène dans le "feed-back" stéroïdien des gonadotrophines l'est moins : des travaux récents ont montré qu'un homme normal traité par la testostérone présentait à la fois une baisse de la LH plasmatique et une élévation du LH - RH retrouvée dans le plasma. L'hypothèse d'un rétrocontrôle court de la LH sur l'hypothalamus a donc été avancée (124).

D'autre part, le citrate de clomiphène, substance connue pour stimuler dans les deux sexes la sécrétion de gonadotrophines, entraîne une élévation du LH - RH plasmatique et urinaire. Le mode d'action du citrate de clomiphène reste imprécis, mais, ici, il semble que l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique soit stimulé de haut en bas, puisque LH - RH, gonadotrophines et testostérone augmentent successivement.

Enfin, les influences nerveuses, suprahypothalamiques, sur la sécrétion des gonadotrophines sont certaines, mais on en ignore encore les mécanismes précis. D'autre part, la dégradation du LH - RH, au niveau même de l'hypothalamus, par une peptidase in situ serait capable, de moduler la quantité de LH - RH tel qu'il ressort des études effectuées chez le rat.

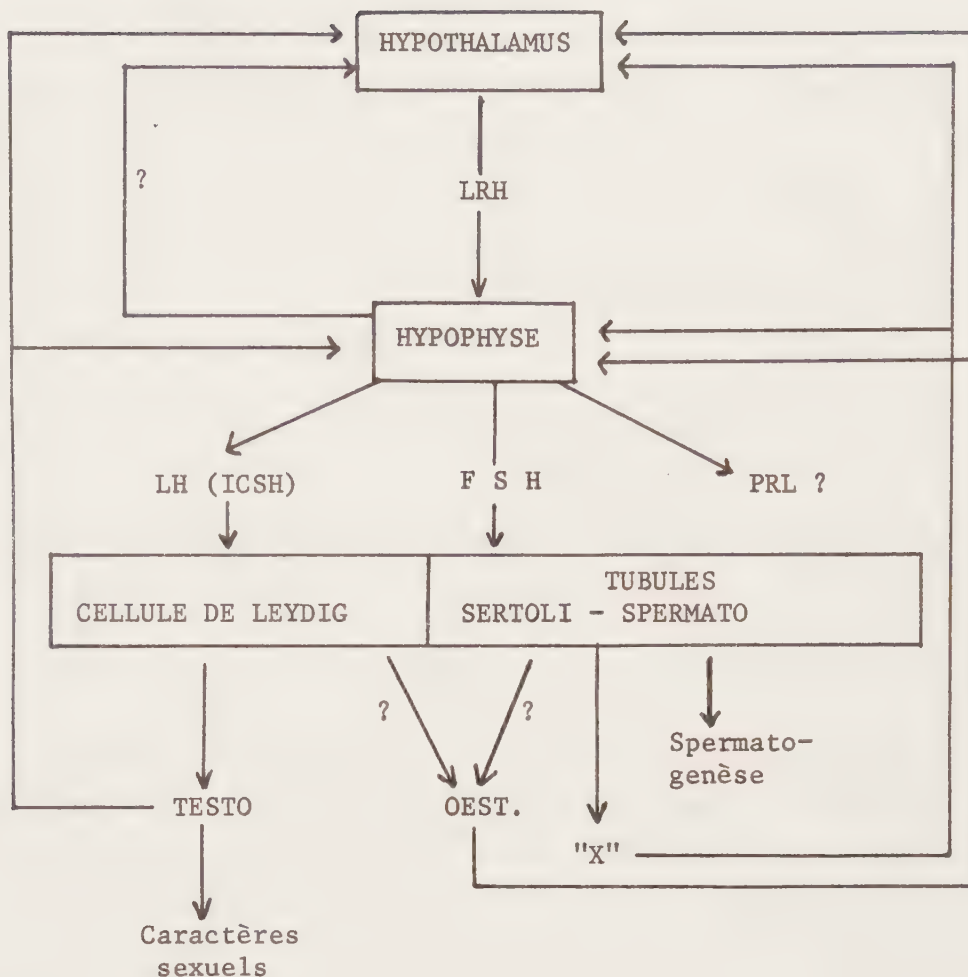


FIGURE 7 : Interrelations entre l'hypothalamus, l'hypophyse et le testicule. Le système nerveux central (amygdale, hippocampe) et les stimuli extéroceptifs contrôlent aussi l'hypothalamus. Les points d'interrogation indiquent que l'existence, l'origine ou l'action de l'hormone est incertaine.

--:-

7. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU TAUX DE TESTOSTERONE.

7.1. En fonction de l'âge :

Chez le nouveau-né, la testostérone plasmatique est très basse :
1.19 n mol/l chez le garçon, 0.91 n mol/l chez la fille (124).

Vers le 50ème jour de la vie se produit, chez le garçon seulement, une ascension du taux qui atteint 7 n mol/l (correspondant à une élévation parallèle de la LH, celle-ci constatée dans les deux sexes), puis le taux diminue progressivement vers 0.35 n mol/l au 4ème mois et reste bas jusqu'à la période pré-pubertaire. On ignore la signification de ce pic précoce d'activité gonadotrope, avec réponse testiculaire, mais il s'agit là probablement d'une des découvertes les plus importantes en physiologie sexuelle.

A la puberté, la testostérone, comme les gonadotrophines, augmente progressivement pour atteindre les valeurs adultes (2). SCHMIDT a observé un maximum de sécrétion de testostérone entre l'âge de 25 et 35 ans avec un taux de 8 mg/24 h (183).

7.2. Au cours du nycthémère : (Fig. 8)

La concentration plasmatique de la testostérone évolue selon un rythme circadien à grande amplitude, avec un maximum le matin et une diminution nette du taux dans la soirée (113). Etant donné la relative constance du taux de clearance métabolique (11) les variations brusques semblent traduire l'existence d'une sécrétion testiculaire pulsatile (142, 43, 1).

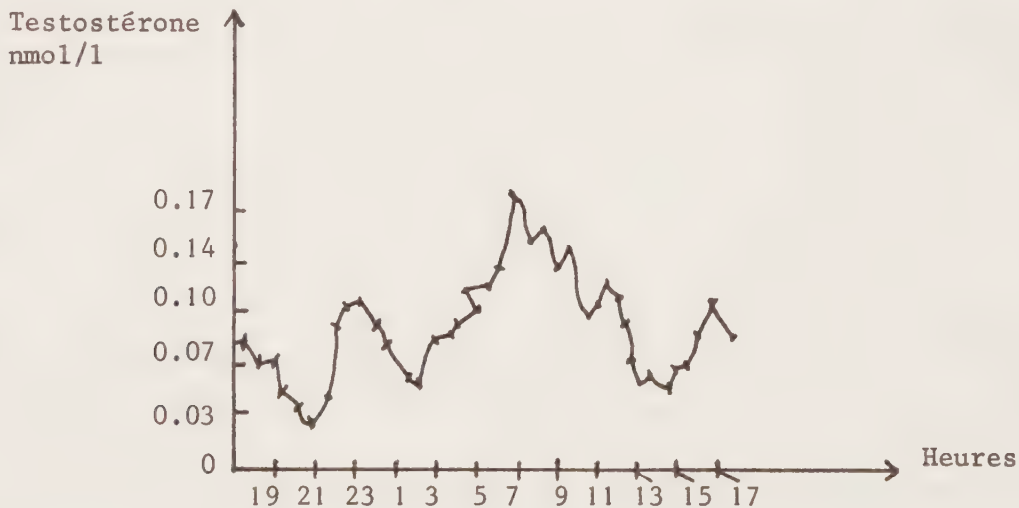


FIGURE 8 : Rythme circadien de la testostérone plasmatique chez l'homme normal (144, 200).

La DHT, suit les mêmes variations nycthémérales que celles de la testostérone (159).

Il est donc très important de prélever le sang, en vue de ces dosages, en début de matinée.

-:-

8. CIRCULATION DES ANDROGENES PLASMATIQUES.

=====

Après avoir été élaborés, les différents stéroïdes sont déversés dans la circulation générale. Il faut noter que leur répartition dans l'organisme est très rapide et que leur action se manifeste au niveau des zones cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

Dans le plasma, ces stéroïdes peuvent être libres ; liés aux protéines plasmatiques ou sous forme conjuguée (à l'acide sulfurique ou glucuronique). Cependant seule la forme libre est active, c'est à dire responsable de l'action physiologique et de la régulation endocrinienne.

La forme liée aux protéines représente surtout une forme de réserve. La propriété des protéines à se lier aux stéroïdes est caractérisée par deux paramètres :

- la capacité
- l'affinité.

Les protéines peuvent être classées en 2 groupes en fonction de la nature de leur liaison avec les stéroïdes (189) :

- liaisons spécifiques avec une protéine qui possède une constante d'affinité élevée et un nombre de sites limités.
- liaisons non spécifiques avec l'albumine sérique qui possède une constante d'affinité faible et un nombre de sites élevés.

On connaît trois protéines susceptibles de se lier aux androgènes :

♦ La Te B G (testosterone - oestradiol binding globulin) ou SBP (sex binding protein) : c'est une β globuline de très haute affinité pour les stéroïdes en C_{19} et C_{18} , ayant un hydroxyle en position 17 β et dont les noyaux A et B sont dans le même plan (noyau A phénolique, double liaison en 4 ou 5, 5 α mais non 5 β dérivés).

Ces nécessités structurales expliquent qu'elle lie non seulement la testostérone mais également l'oestradiol (49, 70, 136, 141, 155, 156).

♦ La transcortine ou CBG (corticosteroid - binding - globulin) : c'est une glycoprotéine de poids moléculaire voisin de 52 000, son taux plasmatique est de 11,8 à 30,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (14).

♦ L'albumine : la liaison de l'albumine s'effectue d'une manière préférentielle avec les stéroïdes possédant une fonction $\Delta_4 - 3$ cétone, mais l'augmentation de la densité électronique sur la chaîne latérale en 17 diminue l'affinité.

Les études de KERKAY (102) d'une part et de WESTPHAL (210) d'autre part ont montré que :

- les groupements électrophiles ($-\text{OH}$, $\text{C}=\text{O}$) abaissent l'affinité de l'albumine et que, par contre, les groupements ($-\text{CH}_3$) renforcent la liaison.

- les stéroïdes les moins polaires se fixent plus sur l'albumine.

Les constantes d'association (K A) et le nombre de sites par mole des trois protéines vectrices de la testostérone ont été mesurés à 4° (179). Les valeurs trouvées sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

	K A	Nombre de sites x 10^{-8} M
Te BG	6×10^8 M	3.3
C B G	$1,4 \times 10^6$ M	60
ALBUMINE	6×10^4 M	66 000

La constante d'association (KA) de la DHT avec la Te BG est de 1.9×10^9 M tandis que celle de l'oestradiol est de 2×10^8 M. C'est donc la Te BG qui manifeste l'affinité la plus importante pour la DHT alors que l'affinité de la CBG pour cette hormone est très faible (10).

En ce qui concerne la testostérone, on admet que seulement 1 à 2 % de la testostérone circule sous forme libre, 98 - 99 % de ce stéroïde étant liés à la Te BG. L'affinité des androgènes pour cette protéine est d'autant plus forte que son activité biologique est grande.

Transport des androgènes faibles : Δ_4A - DHA - 11 β OH Δ_4 .

Aucun de ces androgènes n'est fortement lié à une protéine "spécifique" (de haute affinité et de faible capacité) dans le plasma. En effet, l'absence d'un groupement 17 β - hydroxy ne permet pas la liaison à la Te BG. Par contre, l'androstène-diol est lié à la Te BG avec une affinité semblable à celle de la testostérone (82).

De la même façon, la DHA et la Δ_4A ne sont que très faiblement liées par la CBG, alors que la DHA_S ne l'est pas du tout. Par contre tous ces stéroïdes sont liés à l'albumine (179).

Quelles sont les conséquences de ces liaisons aux protéines de transport ?

- la Te BG joue peut être un rôle dans le passage des stéroïdes dans les organes cibles.

- la Te BG joue un rôle de réservoir permettant, que soit disponible, quelle que soit la concentration de testostérone dans le plasma, une quantité d'hormone libre toujours identique au niveau des organes cibles, elle permet le renouvellement permanent de la forme libre qui diffuse vers les tissus.

- la liaison protège les stéroïdes de la dégradation et les maintient sous forme potentiellement active.

9. DEMI-VIE ET CLEARANCE METABOLIQUE DES STEROIDES.

=====

Le séjour dans la circulation des stéroïdes est généralement bref, la demi-vie biologique est comprise entre 30 et 100 minutes suivant les cas, elle est plus courte pour les stéroïdes faiblement liés, et plus longue pour les stéroïdes fixés sur une protéine spécifique à grande affinité. Les esters-sulfates, notamment l'ester-sulfate de déhydro-épiandrosterone, non liés aux protéines, possèdent toutefois une demi-vie de plusieurs heures car leur clearance métabolique et leur clearance rénale sont très basses. La demi-vie biologique mesure la vitesse de disparition des stéroïdes de la circulation.

Le séjour bref des stéroïdes dans la circulation s'explique par un passage des stéroïdes au niveau des tissus récepteurs, et par l'épuration des stéroïdes circulants par captation hépatique. La clearance métabolique correspond à la quantité de sang épurée quotidiennement en un stéroïde donné (Metabolic clearance rate ou MCR) ; elle s'exprime en litres de plasma épurés en 24 heures.

La MCR de la testostérone est nettement inférieure au flux plasmatique hépatique : 50 % de la testostérone sont extraits par le foie en un seul passage (193).

Cette extraction incomplète est attribuable à l'existence d'une forte liaison de la testostérone sur sa protéine vectrice la Te BG.

La MCR de la DHA (1600 l/24 h) est sensiblement égale au flux plasmatique hépatique : cela signifie que toute la DHA circulante est extraite par le foie en un seul passage.

A l'opposé, la MCR de la Δ_4 Androstène - dione (2300 l/24 h) est très supérieure au flux plasmatique hépatique ce qui suggère l'existence d'un métabolisme périphérique considérable en plus d'une extraction hépatique quasi totale.

Dans les conditions normales, la concentration plasmatique en stéroïdes est maintenue sensiblement constante grâce à l'équilibre entre la sécrétion d'une part, l'épuration tissulaire d'autre part.

Les principales données concernant la nature et le devenir de certains androgènes sanguins chez l'homme sont rassemblées dans le Tableau II.

STEROIDE	TAUX DE SECRETION par 24 Heures	CONCENTRATION PLASMATIQUE	FORME DE TRANSPORT	DEMI-VIE	CLEARANCE METABOLIQUE
TESTOSTERONE MM = 288,43	4 à 8 mg (14 à 28 mol)	8 h du matin : 6 µg/l (21 n mol/l) minuit : 3 µg/l (10,4 n mol/l)	Te BG CBG Sérum albumine	Courbe bipha- sique 10 à 12 min 50 à 60 min	1280 1/24 h
Androsté- nedione MM = 286,41	1 à 2 mg (3,5 à 7 µmol)	0,5 à 2,2 µg/l (1,7 à 7,7 n mol/l)	libre (non lié) sérum albumine		2300 1/24 h
Ester- sulfate de déhydro- épiandros- térone MM = 368,46	10 à 20 mg (27 à 54 µmol)	800 à 1400 µg/l (48 à 4,8 µmol/l)	libre (non lié)	plusieurs heures	10 1/24 h

TABLEAU II : Taux de sécrétion, concentration plasmatique, forme de transport, demi-vie et clearance métabolique de quelques androgènes (137).

-:-

10. ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ANDROGENES.

=====

Les effets de l'hormone mâle sont trop connus pour que nous insistions ici. Rappelons brièvement :

1. Effets morphologiques :

Poussée de croissance, élargissement du diamètre bi-acromial qui devient supérieur au diamètre bitrochantérien ; augmentation du périmètre thoracique ; développement de la verge, du scrotum qui se plisse et se pigmente, des organes sexuels accessoires (prostate, vésicules séminales, etc...), développement de la pilosité testiculaire, barbe et moustache, pilosité thoracique, ombilico-pubienne et péri-anale, développement du larynx avec mue de la voie.

2. Effets sur le tissu germinale :

La testostérone est indispensable à son initiation et au maintien de la spermatogénèse.

3. Effet psychique :

L'induction de la libido, de l'activité sexuelle et de "l'agressivité masculine" est aussi sous la dépendance de l'hormone mâle. Mais il n'existe pas, à l'âge adulte, de corrélation entre ces paramètres et la testostéronémie ; il semble que leur apparition nécessite une imprégnation pendant la vie foetale et à la puberté, et que leur maintien puisse être assuré par de faibles doses de testostérone.

4. Effet anabolisant :

Enfin, la testostérone a aussi un effet myotrophique et anabolisant protéique ; elle favorise la formation de la matrice osseuse, l'accélération de l'hématopoïèse, elle provoque l'apparition d'un bilan azoté positif.

11. METABOLISME.

=====

Le métabolisme est représenté par la dégradation hépatique des stéroïdes en vue de leur élimination urinaire sous forme de complexes hydrosolubles : les conjugués. Le rôle du foie consiste à rendre inactifs tous ces composés ou du moins à diminuer d'une façon considérable leurs propriétés biologiques spécifiques. La dégradation de ces stéroïdes conduit à des dérivés dont la structure est très voisine de la structure initiale (95) (Fig. 9).

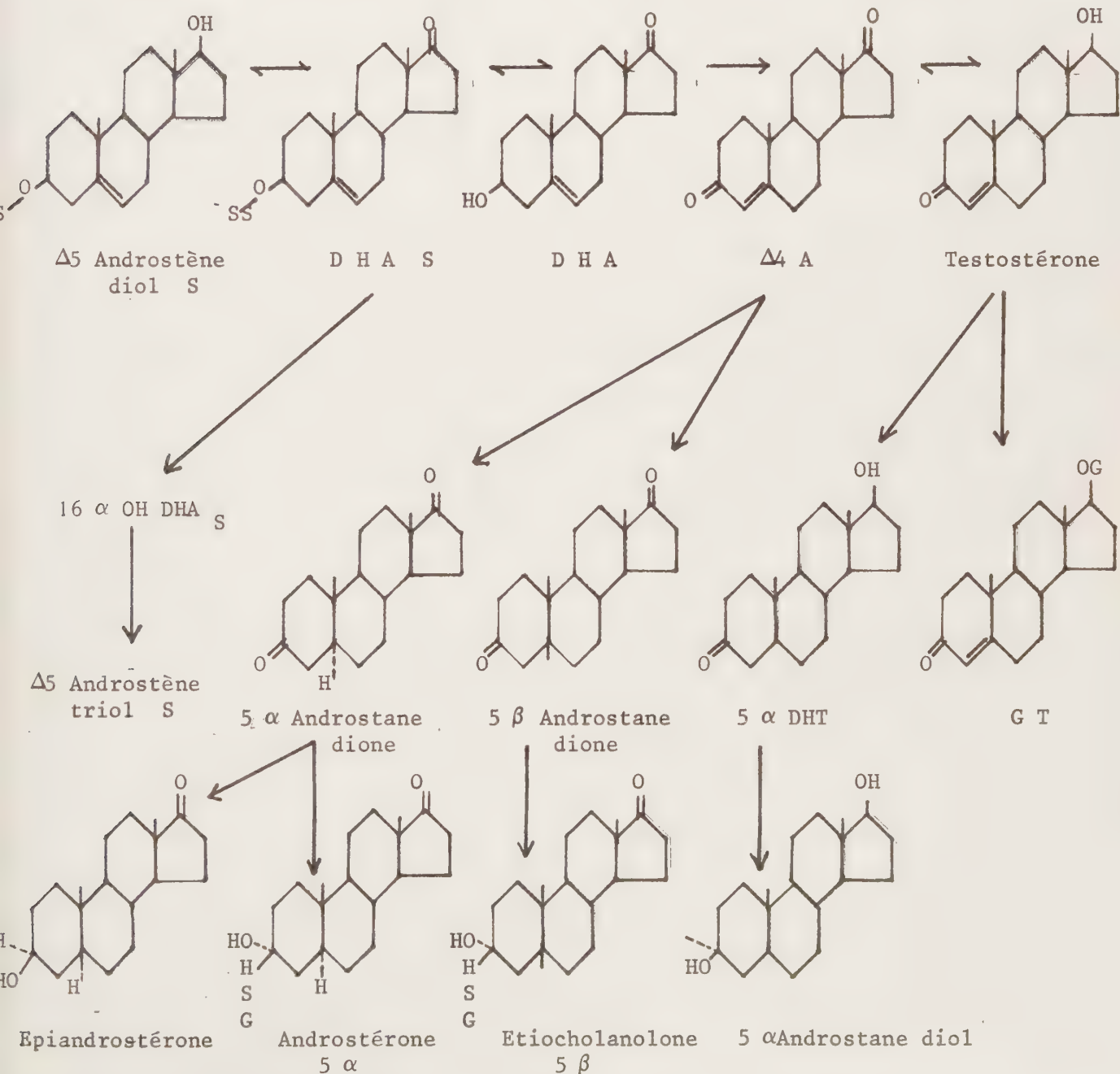


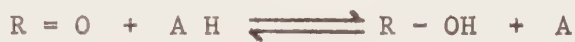
FIGURE 9 : Métabolisme général des androgènes.

Le métabolisme tissulaire de la testostérone :

Le métabolisme de la testostérone est très complexe du fait de l'interconversion des androgènes entre eux, et de la localisation variée des systèmes enzymatiques qui y participent : foie, peau, rein, muscle strié...

Réactions d'oxydoréductions portant sur les groupements oxygénés en 3 et 17 :

Les réactions de conversion réversibles des fonctions oxygénées en groupement cétonique ou alcoolique sont le fait d'hydroxystéroïde - oxydoréductases. Elles catalysent les réactions du type :



♦ Les 17 β - hydroxystéroïde - oxydoréductases : (EC 1.1.1.51).

Ces enzymes sont pratiquement ubiquitaires. On les retrouve dans de très nombreux tissus. Elles participent à la formation périphérique de la testostérone à partir de l'androstène-dione. Leur accepteur ou donneur d'hydrogène est soit le NAD (H), soit le NADP (H). Elles sont localisées dans la fraction soluble et dans la fraction microsomiale. Leur importance est grande car elles font passer une structure physiologiquement active à une structure inactive ou inversement.

Au niveau hépatique, il existe une interconversion active entre la testostérone et l'androstène-dione, ce qui implique que les métabolites de la testostérone (voie des 17 β -hydroxy-C₁₉-stéroïdes), seront aussi ceux de l'androstène dione (voie des 17 céto-C₁₉-stéroïdes).

♦ Les 3 β - hydroxystéroïde - oxydoréductases : (EC 1.1.1.51)

Leur localisation tissulaire ou subcellulaire est identique à celle des 17 β -hydroxystéroïde-oxydoréductases. On les retrouve au niveau hépatique, rénal, dans le testicule... situées dans les fractions cytoplasmiques microsomiales ou solubles. Elles font apparaître des hydroxyles qui permettront au niveau du

tissu hépatique la conjugaison du stéroïde aux acides glycuronique ou sulfurique.

◆ Les 3 α - hydroxy stéroïde - oxydoréductases : (E.C. 1.1.1. 50)
.....

Leur importance quantitative est supérieure à celle des 3 β - hydroxy stéroïde - oxydoréductases : leur localisation est identique. Les métabolites 3 α - hydroxylés représentent la majorité des métabolites de la testostérone ou de la Δ_4 androstène dione.

◆ Les hydroxylases : (E.C. 1.14.99)
.....

Elles sont retrouvées le plus souvent dans la fraction microsomiale, et peuvent jouer un rôle important dans le métabolisme de stéroïdes. Ainsi le foie est doté d'un nombre important d'hydroxylases actives sur la testostérone (115), ou sur l'androstène dione (116). Ces diverses hydroxylations sont interprétées soit comme un processus d'inactivation, soit comme une étape vers une structure insaturée (65).

Réaction de réduction des doubles liaisons :

La réduction n'intéresse que la double liaison en position 4-5 de la testostérone. Elle est le fait des 3 céto- Δ_4 oxydoréductases appelées communément Δ_4 - réductases. Ces réductases sont au nombre de deux : on les distingue en raison de la position de l'hydrogène fixé en 5. Cet hydrogène supporté par le carbone asymétrique C_5 peut s'orienter indifféremment selon chacune des deux configurations stéréochimiques 5 α ou 5 β (et non plus selon la seule configuration 5 α comme lors de la réduction au sein des cellules-cibles). Ces deux configurations sont importantes à connaître car elles correspondent à deux séries de métabolites : série "androstane" pour la configuration 5 α et "étiocholane" pour la configuration 5 β , séries qui vont se retrouver tout au long des étapes de dégradations ultérieures.

◆ La 4,5 α - Δ_4 - oxydoréductase ou la 5 α - réductase (EC 1.3.1).
.....

Elle catalyse la formation des dérivés 5 α - réduits. Son action biologique est irréversible. Pour de multiples raisons, on pense que cette réduction n'est pas le fait d'un système enzymatique unique faisant intervenir le seul

NADPH comme donneur d'hydrogène, mais plutôt une chaîne enzymatique d'oxydoréduction qui nécessiterait un cytochrome voisin mais différent du cytochrome P 450 (174). Les 5 α -réductases sont localisées dans les fractions microsomiales et mitochondriales des cellules hépatiques, dans les cellules de la peau, dans le testicule. La transformation des dérivés insaturés en dérivés saturés du type 5 α , ne s'accompagne pas d'une perte d'activité contrairement à la transformation en dérivés 5 β , qui consacre l'inactivation pratiquement totale du stéroïde.

♦ La 4,5 β - Δ_4 - oxydoréductase ou la 5 β - Δ_4 - réductase : (EC 1.3.1.)
.....

Cette activité enzymatique est présente dans la fraction soluble de la cellule hépatique chez l'homme. Elle transforme la testostérone en 5 β - dihydrotestostérone. Le métabolisme hépatique de la testostérone aboutit aux 5 α et 5 β - métabolites. Il existe un rapport entre les taux de 5 α - et 5 β métabolites des androgènes dont la valeur dépend de l'espèce animale, du sexe, de l'âge....

Les enzymes de conjugaison : glucuronosyl et sulfuryl transférases :

Comme les autres hormones stéroïdes, les androgènes subissent principalement au niveau du foie des processus de glucurono et sulfo-conjugaison sous l'influence d'enzymes glucuronosyl et sulfuryl transférases. Les glycosiduronates ou glucuronides, et les esters sulfates constituent des dérivés solubles. Les premiers possèdent une clearance rénale plus élevée et représentent la principale forme de conjugaison de la testostérone et de ses métabolites urinaires.

Le métabolisme tissulaire de la testostérone comporte diverses réactions contrôlées par les systèmes enzymatiques que nous venons d'envisager (Fig. 10). Il se déroule de façon semblable dans la plupart des tissus, mais des différences existent notamment quant à la stéréospécificité des dérivés apparus en fonction de la nature des tissus, du sexe, de l'espèce....

VOIE DES "17 CETO"

VOIE DES "17 HYDROXY"

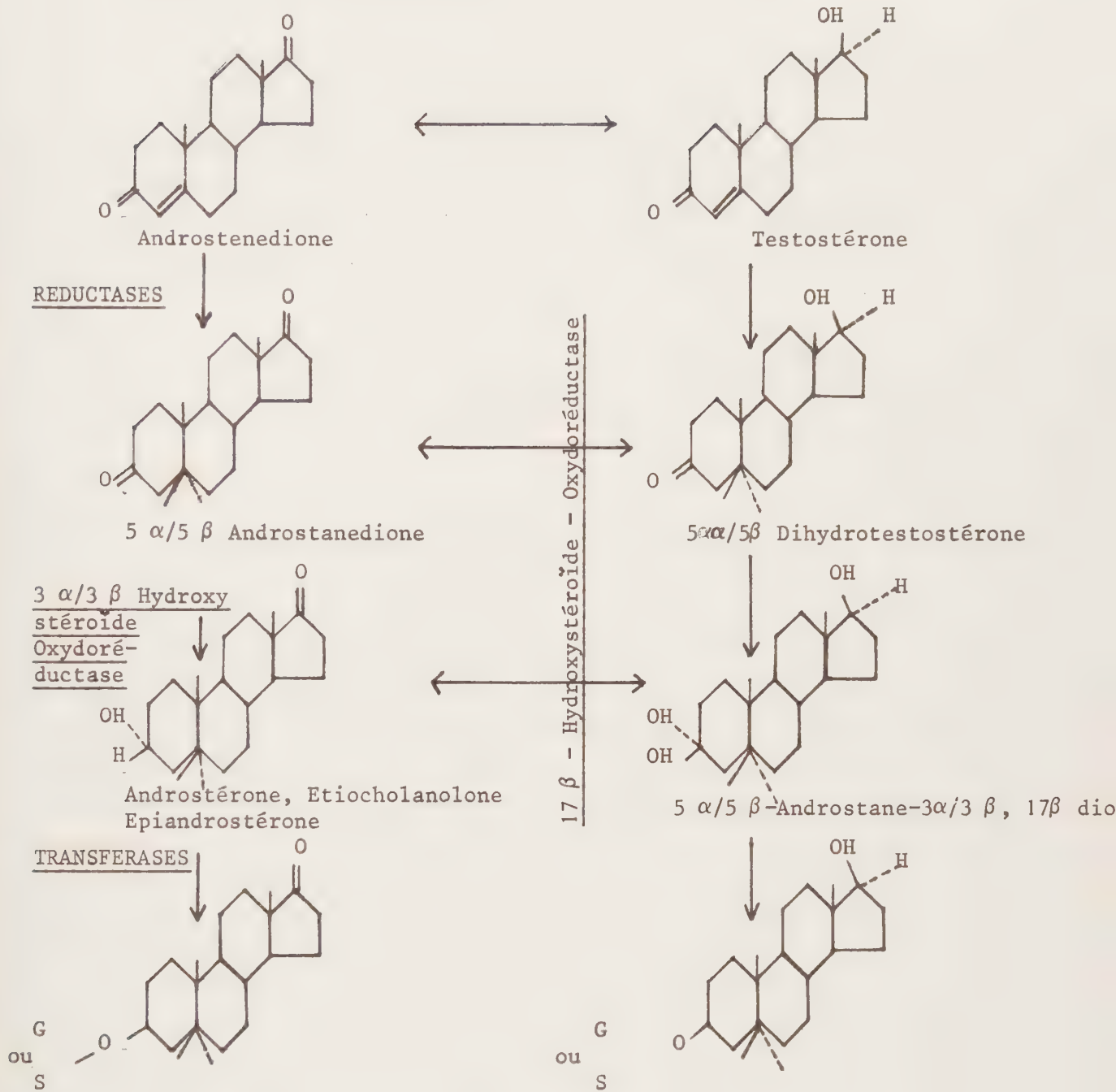
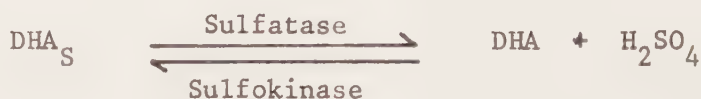


FIGURE 10 : LES VOIES PRINCIPALES DU METABOLISME DE LA TESTOSTERONE.

Le métabolisme de la déhydro-épiandrostérone : DHA

Elle est sécrétée sous forme libre dans les gonades alors qu'elle est essentiellement formée et sécrétée sous forme conjuguée par les surrénales. Ces deux formes sont interconvertibles et l'état d'équilibre se trouve déplacé vers la forme conjuguée. Pour être transformé le sulfate de déhydroépiandrostérone doit être d'abord hydrolysé. La DHA libre peut alors être convertie en androstènedione et en testostérone.



Le métabolisme de la 11 β OH androstène dione : 11 β OH Δ_4 A

Ce stéroïde se trouve à l'état physiologique en équilibre avec l'adrénostérone, la transformation réversible étant contrôlée par la 11 β OH stéroïde oxydo-réductase. La 11 β OH androstène dione est transformée en deux formes principales à savoir la 11 β hydroxy-androstérone et la 11 céto androstérone, le premier catabolite étant le plus important et en plus faible concentration sous forme de dérivés 11 oxygénés de l'étiocolanolone.

-:-

12. EXCRETION.

=====

Les stéroïdes sont excrétés de façon préférentielle par le rein; les stéroïdes non conjugués du sang sont éliminés en très faible concentration en raison de leur liaison avec les protéines. Après injection d'un stéroïde traceur à l'homme, on constate que la radio activité est éliminée à raison de 90 à 100 % dans les urines des deux premiers nycthémères pour la plupart des stéroïdes ; les oestrogènes font exception, leur excrétion est prolongée dans le temps car ils possèdent un cycle entéro-hépatique, mais leur élimination fécale est toutefois faible, de l'ordre de 10 % environ. Seule une fraction de la radioactivité excrétée peut être rattachée à des structures identifiées ; selon l'hormone, le pourcentage de métabolites connus est compris entre 60 et 70 % (137). Les métabo-

lites sont sous forme de conjugués, les gluco-conjugués prédominent sur les sulfuro-conjugués en raison de leur clearance rénale plus élevée.

Le Tableau III indique les proportions relatives des différentes formes d'excrétion de la testostérone et de la Δ_4 - androstène-dione.

CATABOLITES EXCRETES	TESTOSTERONE INJECTEE	ANDROSTENE DIONE INJECTEE
Etiocholanolone G	24,0	22,4
Androstérone G	17,4	19,8
Etiocholanolone S	1,5	1,4
Androstérone S	2,9	2,9
Epiandrostérone S	0,9	0,9
5 β -androstane diol G	3,2	0,9
Androstanediol G	1,2	0,4
Testostérone G	0,9	0,3

G = Glucuronide ou Glucosiduronate ; S = Sulfate

TABLEAU III : Répartition en pourcentage de la radioactivité entre différents métabolites urinaires après injection chez l'homme de testostérone et d'androstène-dione radioactives.

13. EXPLORATION DE LA FONCTION ENDOCRINE DU TESTICULE.

=====

L'exploration fonctionnelle du testicule comporte une exploration statique qui a pour but d'établir le niveau de la sécrétion stéroïdienne par l'étude des concentrations des hormones ou de leurs métabolites dans les milieux biologiques, et une exploration dynamique, qui permet d'étudier le potentiel sécrétoire de la glande et la dépendance ou l'autonomie de la sécrétion vis-à-vis de son système de régulation hypothalamo-hypophysaire.

Les déterminations des concentrations des androgènes sont pratiquées dans le sang et l'urine ; ces deux milieux biologiques diffèrent par la nature et la concentration des hormones, et posent par conséquent aux biochimistes cliniciens des problèmes de méthodologies distincts. Quant aux résultats des dosages sanguins et urinaires, ils ne possèdent pas la même signification. Ils doivent être interprétés en tenant compte des variations physiologiques des sécrétions, de l'incidence éventuelle d'un dysfonctionnement de tissus qui participent au métabolisme de ces hormones stéroïdes, ou encore de l'interférence possible de médicaments stéroïdes ou non sur la sécrétion et le métabolisme de ces hormones.

13.1. Exploration statique :

13.1.1. Dosages des androgènes urinaires :

Les déterminations urinaires apportent une information différente de celle des dosages sanguins ; elles permettent d'apprécier la production d'une hormone par unité de temps, encore faut-il choisir un ou plusieurs métabolites urinaires spécifiques de cette hormone dont l'excrétion sera mesurée sur une diurèse de 24 heures. L'élimination urinaire des métabolites est retardée par rapport à la sécrétion de l'hormone ; elle n'est pas constante au cours d'un nyctémère et de grandes différences de concentration peuvent exister entre les urines de la nuit, les urines du matin ou de fin de journée, d'où la nécessité de recueillir la totalité des urines excrétées en 24 heures et d'effectuer les dosages de stéroïdes sur un échantillon homogène de cette urine. Le contrôle du recueil peut être assuré en évaluant l'excrétion urinaire de la créatinine qui est constante chez un individu normal.

13.1.2. Dosage des androgènes plasmatiques :

Le sang contient des hormones stéroïdes dans la forme où elles sont sécrétées par les glandes endocrines : ester sulfate de DHA, DHA, testostérone, androsténone, DHT... Le sang renferme également des produits de transformation tissulaire périphérique et hépatique des hormones : androstérone et étiocolanone sous forme d'ester sulfate de glycosiduronates.

Seul le premier groupe de stéroïdes apporte un reflet direct de la sécrétion hormonale des glandes endocrines ; cependant parmi eux, certains stéroïdes possèdent une origine mixte, gonadique et cortico surrénalienne ; c'est le cas de l'oestrone ou de l'androsténone et de la déhydro-épiandrostérone. Par ailleurs, le métabolisme périphérique très actif de certains stéroïdes modifie leur concentration dans le sang veineux périphérique par rapport à celle existant dans le sang veineux efférent de la glande endocrine. Ces transformations périphériques concernent notamment l'oestradiol-17 β , l'oestrone, la testostérone, l'androsténone : cela rend plus difficile l'interprétation des concentrations sanguines d'hormones stéroïdes.

La concentration des stéroïdes dans le sang est basse : elle s'exprime suivant les cas en nanogrammes ou en microgrammes de stéroïdes par litre de plasma ; seules des méthodes très sensibles permettent d'apprécier les concentrations sanguines d'hormones stéroïdes.

Les concentrations sanguines d'hormones sont soumises au rythme des sécrétions, caractère pulsé et cycle nyctéméral ou aux variations brusques engendrées par divers stimuli : il faudra de préférence effectuer les prélèvements de sang aux mêmes heures, connaître l'heure et les conditions de prélèvement avant de comparer le résultat aux valeurs de référence établies dans les mêmes conditions et éventuellement renouveler le dosage pour se mettre à l'abri d'une erreur due à une variation spontanée importante de la sécrétion de l'hormone.

Les concentrations sanguines des hormones stéroïdes sont à chaque instant fonction d'une part de leur taux de sécrétion, d'autre part de leur vitesse de disparition de la circulation qui correspond à la diffusion de l'hormone au niveau des tissus ; ces deux processus sont en équilibre. Les déterminations sanguines permettent d'apprécier l'importance de la sécrétion glandulaire, mais ils ne donnent de celle-ci qu'une image à un instant donné.

Au point de vue méthodologique, le sang est généralement prélevé sur héparine et doit être centrifugé aussi rapidement que possible, le plasma est séparé afin d'éviter la fixation de certains stéroïdes sur les cellules sanguines, le plasma peut alors être congelé avant dosage. Les stéroïdes libres sont généralement extraits par un solvant organique qui assure le détachement de l'hormone de sa protéine de transport, les extraits doivent être ensuite soumis à différentes purifications qui ont pour but d'isoler l'hormone des autres stéroïdes qui l'accompagnent. Les stéroïdes conjugués ne peuvent être extraits du plasma sans une hydrolyse préalable, celle-ci peut être réalisée directement sur le plasma dans le cas des esters - sulfates de stéroïdes par solvolysse ; pour le dosage des glucuronates, le plasma est au préalable extrait par l'éthanol, le résidu d'évaporation est repris par l'eau et est traité par un solvant organique qui sépare les stéroïdes libres et la phase aqueuse est ensuite soumise à une hydrolyse enzymatique par une glucuronidase.

13.2. Exploration dynamique.

Il n'est pas possible sur la seule constatation d'un taux faible de gonadotrophines plasmatiques ou de testostérone plasmatique de savoir qui, de l'hypothalamus, ou l'hypophyse, ou du testicule en est responsable. Cette information peut être obtenue par des épreuves dynamiques au cours desquelles l'activité de l'axe est stimulée électivement à chaque niveau.

L'hypophyse peut être stimulée à l'aide de LH - RH (60) la dexaméthasone (DXM) freine la sécrétion corticosurrénalienne et élimine ainsi la contribution de ces glandes à la production des androgènes. L'activité testiculaire est ensuite stimulée à l'aide de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG).

Le citrate de Clomifène agit surtout au niveau de l'hypothalamus, il provoque une libération hypophysaire de gonadotrophines qui entraînent enfin une stimulation du testicule.

CHAPITRE III

[illegible]

RETENTISSEMENT DE LA PARAPLEGIE TRAUMATIQUE SUR LES TESTICULES.

100% 95% 90% 85% 80% 75% 70% 65% 60% 55% 50% 45% 40% 35% 30% 25% 20% 15% 10% 5% 0%

La plupart des études sur les répercussions gonadiques de la paraplégie traumatique sont dues aux auteurs anglo-saxons (108).

A. LES LESIONS DE LA LIGNEE SPERMATOGENETIQUE :

KLEIN (105) étudie les modifications histologiques d'une biopsie testiculaire chez un malade paraplégique depuis quatre jours. La lignée germinale a déjà perdu sa stratification régulière, les noyaux sont très pycnotiques, le tissu conjonctif oedématié, la vascularisation est normale non modifiée. Il étudie également les modifications histologiques d'une biopsie testiculaire chez un malade paraplégique depuis 5 mois : les tubes séminifères sont pratiquement vidés de leur lignée séminale ; il existe des spermatogonies et le syncytium de Sertoli. Il y a une persistance relative des cellules de Leydig.

HORNE (83) a étudié 18 malades dont les âges allaient de 21 ans à 35 ans. Il obtient des échantillons de sperme par stimulation électrique dans 15 cas, dans les trois autres cas la stimulation manuelle fut suffisante.

A chaque patient, il fait trois examens successifs. Sur les 18 cas :

7 présentent une azoospermie
9 présentent une oligospermie
2 présentent une normospermie.

Les résultats de la biopsie testiculaire obtenus chez 7 patients vont de l'atrophie complète de la lignée spermatogénétique à l'activité normale.

TSUJI (204) dans une étude portant sur 655 malades trouve une anomalie de la spermatogénèse dans 70 % des cas.

B. LES LÉSIONS DES CELLULES INTERSTITIELLES DE LEYDIG.

=====

BORS (16) donne les résultats suivants chez 18 malades ayant des érections complètes : 16 d'entre eux ont des cellules interstitielles normales à la biopsie testiculaire, 2 ont des cellules de Leydig, pâles et clairsemées. Chez les 8 malades ayant des érections incomplètes, 5 ont des cellules de Leydig normales, 3 ont des cellules pâles et rares.

Chez les 8 malades n'ayant pas récupéré d'érection depuis leur traumatisme médullaire : 7 avaient des cellules de Leydig normales, 1 avait des petites cellules interstitielles très anormales.

C. L'ATROPHIE TESTICULAIRE :

=====

O'CONNEL (150) constate une atrophie testiculaire chez 50 % des paraplégiques qu'il a étudiés, avec blocage de la maturation de l'épithélium germinatif dans au moins 62 % des cas.

DIETRICK et RUSSEL (36) ont fait une enquête d'après 26 autopsies de paraplégiques ayant survécu en moyenne 20 à 30 mois à leur traumatisme. Ils trouvent : 23 cas d'atrophie testiculaire soit 88,4 % , cette atrophie allant de pair avec une hyalinisation en foyer de la membrane basale de la lignée spermatogénétique, et une transformation complète des tubes séminifères en plages hyalines. Cherchant une étiologie à cette atrophie testiculaire, certains auteurs (160 - 27) pensent que l'interruption de voies nerveuses centripètes lors du traumatisme pouvait en être la cause.

EN CONCLUSION :

les lésions histologiques des testicules chez les paraplégiques, telles qu'elles apparaissent sur des biopsies, sont caractérisées essentiellement par un effondrement précoce de la stratification de la lignée séminale, une disparition quasi totale de cette lignée, la conservation du syncytium de Sertoli, la survivance relativement bonne des cellules de Leydig dans un connectif intertubulaire oedématié avec le maintien d'une vascularisation sans lésions apparentes (105).

<><><><>

DEUXIEME PARTIE :

— • — • — • — • — • — • — • — • — • —

TRAVAIL EXPERIMENTAL

$\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{3}{6} - \frac{2}{6} = \frac{1}{6}$

1. INTRODUCTION.

=====

Notre étude porte sur 89 blessés médullaires hospitalisés à l'hôpital Henry Gabrielle (Service du Pr BOURRET).

Il s'agit d'une population qui a été étudiée sur de nombreuses années ce qui fait que le bilan des malades étudiés est incomplet car au début, l'exploration s'est basée sur des dosages statiques urinaires et l'utilisation du test dexaméthasone - gonadotrophine dont la réponse était jugée sur l'élimination des 17 CS urinaires et du glucuronide de testostérone.

Ultérieurement les dosages plasmatiques ont été introduits puis plus récemment le test au LH-RH. Aussi il est aisément concevable qu'un même malade n'ait pas dans son bilan la totalité des différents paramètres histo-biologiques.

Par ailleurs, la pratique de tests dynamiques d'exploration reposant sur les dosages plasmatiques n'a pu être réalisée de façon systématique par suite d'un refus de certains malades qui n'acceptaient pas d'être soumis à une expérimentation biologique.

Les bilans présentés sont incomplets rendant par conséquent plus délicate l'interprétation des résultats obtenus et la recherche de corrélations entre les différents paramètres étudiés.

Les malades sont répartis selon le niveau neurologique en :

- 18 tétraplégiques
- 22 paraplégiques dorsaux hauts
 - 7 paraplégiques en D8-D9
 - 9 paraplégiques en D10 - D11
 - 13 paraplégiques en D12 - L1
- 17 syndromes de la queue de cheval ou de l'épicône
- 1 polytraumatisme des membres inférieurs
- 1 traumatisme crânien
- 1 sclérose en plaques.

Nous avons partagé en suivant les données de Mlle PERRIN (157) le groupe des paraplégiques dorsaux en quatre sous-groupes. En effet à chacun de ces niveaux se posent des problèmes de miction, d'érection et d'éjaculation différents.

La lésion neurologique pour les 89 malades était complète dans 60 % des cas et incomplète dans 40 % des cas.

La neuro-vessie est de type :

- central dans 48 % des cas
- périphérique dans 24 % des cas
- mixte dans 25 % des cas
- normal dans 3 % des cas.

Les érections sont présentes dans 75 % des cas, absentes dans 23 % et inconnues dans 2 % des cas.

La libido est normale chez 55 patients, absente 12 fois et inconnue 22 fois.

La vie sexuelle est normale dans 25 % des cas, absente dans 45 % et inconnue dans 30 % des cas.

L'âge des patients se répartit ainsi :

13 ayant moins de 20 ans soit 15 % des malades
 43 ayant entre 20 et 29 ans soit 48 % des malades
 17 ayant entre 30 et 39 ans soit 19 % des malades
 9 ayant entre 40 et 49 ans soit 10 % des malades
 5 ayant entre 50 et 60 ans soit 5 % des malades
 2 ayant plus de 60 ans soit 3 % des malades.

L'ancienneté de la lésion médullaire est variable, elle est de :

moins d'un an de paraplégie chez 59 malades

un an chez 10 malades

deux ans chez 8 malades

trois ans chez 5 malades

plus de quatre ans chez 7 malades.

Chez ces malades, les bilans les plus précoces ont été pratiqués au 3^e jour de la paraplégie et le bilan le plus tardif au bout de 8 ans de paraplégie.

Avec l'âge il se produit chez l'homme une diminution progressive et très variable, selon les individus, mais statistiquement significative, de l'activité endocrine du testicule. Ceci est objectivé sur la Figure 1 qui montre les variations du taux de la testostérone plasmatique en fonction de l'âge (206).

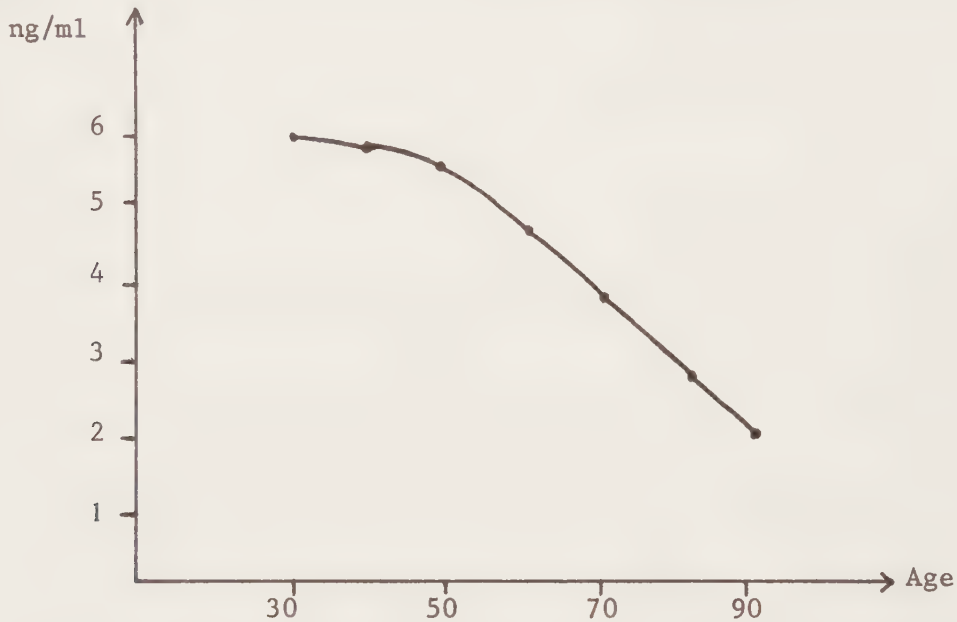


FIGURE 1 : Variations avec l'âge de la testostérone plasmatique (d'après VERMEULEN et coll.) (206).

Selon PIRKE et DOERR (159) la DHT ne semble pas décroître avec l'âge puisque le taux moyen chez les sujets âgés de 69 - 93 ans, est de 0.509 ng/ml, ce qui est tout à fait comparable à ce qui est observé chez les sujets âgés de 22 à 61 ans et qui est de 0.519 ng/ml. Ces auteurs ont cependant noté une diminution significative avec l'âge de la DHT libre, non liée aux protéines.

L'excrétion urinaire des 17-CS diminue également avec l'âge et cette diminution porte essentiellement sur l'androstérone et l'étiocolanolone(144).
Tableau 1.

AGE	MOYENNE	EXTREMES
50 - 54	8.1	4.9 - 9.8
55 - 59	7.8	4.7 - 11.2
60 - 64	8.9	6.0 - 12.4
65 - 69	7.0	3.3 - 11.5
70 - 74	8.0	3.7 - 14
75 - 79	6.3	2.6 - 10.1
> 80	4.5	3.7 - 5.8

TABLEAU 1 : Elimination urinaire des 17 - cétostéroïdes ($\mu\text{g}/24 \text{ h}$)
chez l'homme de plus de 50 ans
(selon GELLER et coll.) (57).

Il nous a donc paru nécessaire de séparer les malades que nous avons explorés en 2 groupes :

- malades ayant 18 - 40 ans
- malades ayant > 40 ans.

Toutefois l'interprétation des résultats tiendra compte des seules valeurs usuelles d'une population d'âge compris entre 20 - 40 ans. En effet le nombre de sujets supérieur à 40 ans est restreint et les âges se répartissent de façon dispersée sur cette tranche d'âge. Enfin l'abaissement de la sécrétion testiculaire est inconstant, et des valeurs identiques à celles des sujets jeunes peuvent être obtenues même chez des sujets de 70 ans.

2. LE BILAN HORMONAL.

=====

2.1. Les androgènes urinaires et leurs métabolites à l'état de base :

2.1.1. Détermination de la testostérone dans l'urine :

La testostérone existe dans les urines à l'état libre (5 % environ), à l'état d'ester-sulfate (10 % environ) et surtout sous forme de glucuronide.

Description de la technique utilisée : (213 - 119) :

.....

Principe : Après hydrolyse enzymatique du glucuronide de testostérone, la testostérone est isolée par chromatographie en couche mince et acétylée. L'acétate de testostérone est, à nouveau, purifié par CCM et dosé par CPG. Une correction des pertes survenant au cours du dosage est obtenue par addition préalable à l'urine hydrolysée de testostérone radio-active et mesure de la radio-activité restante sur une aliquote de l'extrait soumis à la CPG.

Réactifs :

- Hydrolyse et extraction :

Acétate de sodium
Acide acétique
Suc d'Hélix Pomatia
Ether anesthésique Gifrer
Soude N

- Traceur radio-actif :

Testostérone C¹⁴ activité spécifique voisine de 40 m Ci/m

- Chromatographie en couche mince :

Plaques : GF 254 Merck
Système I : benzène - acétate d'éthyle 60-40 (V/V)
Système II : benzène-méthanol 93-7 (V/V)
Système III : benzène-acétate d'éthyle 80-20 (V/V)

- Acétylation :

Anhydride acétique

Pyridine

- Chromatographie en phase gazeuse :

Solution étalon d'acétate de testostérone 0.1 mg/ml

Solution étalon d'acétate de cholestérol 0.1 mg/ml

Alcool absolu

Colonnes : gas Chrom Q imprégné de SE 30 3 %

- Mesure de la radioactivité :

Liquide scintillant : PPO : 3 g

POPOP : 0.1 g

Toluène : qsp 1000 ml.

Technique :

- ◇ Prise d'essai : 100 ml d'urines chez l'homme
200 ml d'urines chez la femme
+ environ 20.000 cpm de testostérone C¹⁴

- ◇ Passage sur résine amberlite XAD₂ : (17).

La colonne est remplie de résine sur une hauteur d'environ 20 cm.

Le volume d'urine est introduit au sommet de la colonne, l'urine qui a traversé la colonne est ensuite rejetée. La colonne est ensuite immédiatement lavée avec une quantité d'eau distillée correspondant à deux fois le volume d'urine. Laisser écouler toute la phase aqueuse et la jeter. Eluer les stéroïdes et leurs conjugués par une quantité d'éthanol égale à 2 fois la quantité d'urine déposée.

- ◇ Hydrolyse : . évaporer à sec la phase alcoolique
. reprendre le résidu par 2 fois 5 ml tampon acétate de Na pH = 5.2 + 1/100 du volume de suc d'Hélix promatia ;
laisser 48 heures à l'étuve à 37°.

- ◇ Extraction : . par trois fois 10 ml d'éther en ampoules à décantation, agitation 15 minutes chaque fois.
- . Lavage par deux fois 3 ml de NaOH N
par deux fois 3 ml d'eau distillée
- . Filtrer sur Na_2SO_4 anhydre et évaporer en petits tubes sous azote.
- ◇ CCM : . trois chromatographies sur couche mince successives sont utilisées, deux pour séparer la testostérone, une pour purifier l'acétate de testostérone.
- . Système I : benzène - acétate d'éthyle 60-40 (V/V)
Témoin : testostérone
Localisation en UV (254 nm) et à l'aide du scanner pour radio-chromatogrammes de la position de la testostérone.
Elution par 4 ml d'alcool (dans un tube à hémolyse bouché, rodé).
Agitation 4 heures sur un agitateur à secousses.
Centrifuger et évaporer le surnageant.
- . Système II : benzène - méthanol 93 - 7 (V/V)
Témoin : testostérone
Après chromatographie et élution, le résidu est soumis à acétylation pendant 12 heures à 37° avec :
3 gouttes de pyridine
3 gouttes d'anhydride acétique
- . Système III : benzène - acétate d'éthyle 80 - 20 (V/V)
Témoin : acétate de testostérone.
- ◇ CPG : Reprendre le résidu d'élution du dernier chromatogramme par 40 µl de solution d'acétate de cholestérol. Injecter 1 µl de cet extrait puis à nouveau 1 µl chargé avec la solution d'acétate de testostérone pour repérer le pic.

Planimétriser le pic d'acétate de testostérone et d'acétate de cholestérol et se reporter à la courbe d'étalonnage établissant la relation :

$$\alpha = \frac{\text{Poids d'acétate de testostérone}}{\text{Poids d'acétate de cholestérol}} \quad \text{par rapport à}$$

$$\beta = \frac{\text{Surface d'acétate de testostérone}}{\text{Surface d'acétate de cholestérol.}}$$

Le poids d'acétate de cholestérol étant connu on en déduit le poids d'acétate de testostérone.

Nous rapportons (Fig. 2) un tracé de chromatographie en phase gazeuse des urines.

◇ Dosage de la radioactivité :

Sur 10 μ l d'extrait urinaire évaporé à sec dans un flacon de comptage. Mesurer également la radioactivité de la solution standard de testostérone ^{14}C . sur une prise d'essai identique à celle ajoutée à l'urine (20 000 cpm environ), introduite dans un flacon de comptage avec du liquide scintillant en même temps que dans la prise d'essai d'urine hydrolysée.

◇ Calcul :

$$\frac{X \times 0.1 \times 40 \times 1000}{\text{prise d'essai}} = \mu\text{g/l ou } \mu\text{mol/l}$$

Correction des pertes :

$$\frac{\text{titre radioactif de 10 } \mu\text{l de la solution standard}}{\text{radioactivité dans 10 } \mu\text{l d'extrait}} \times 4$$

= coefficient de correction

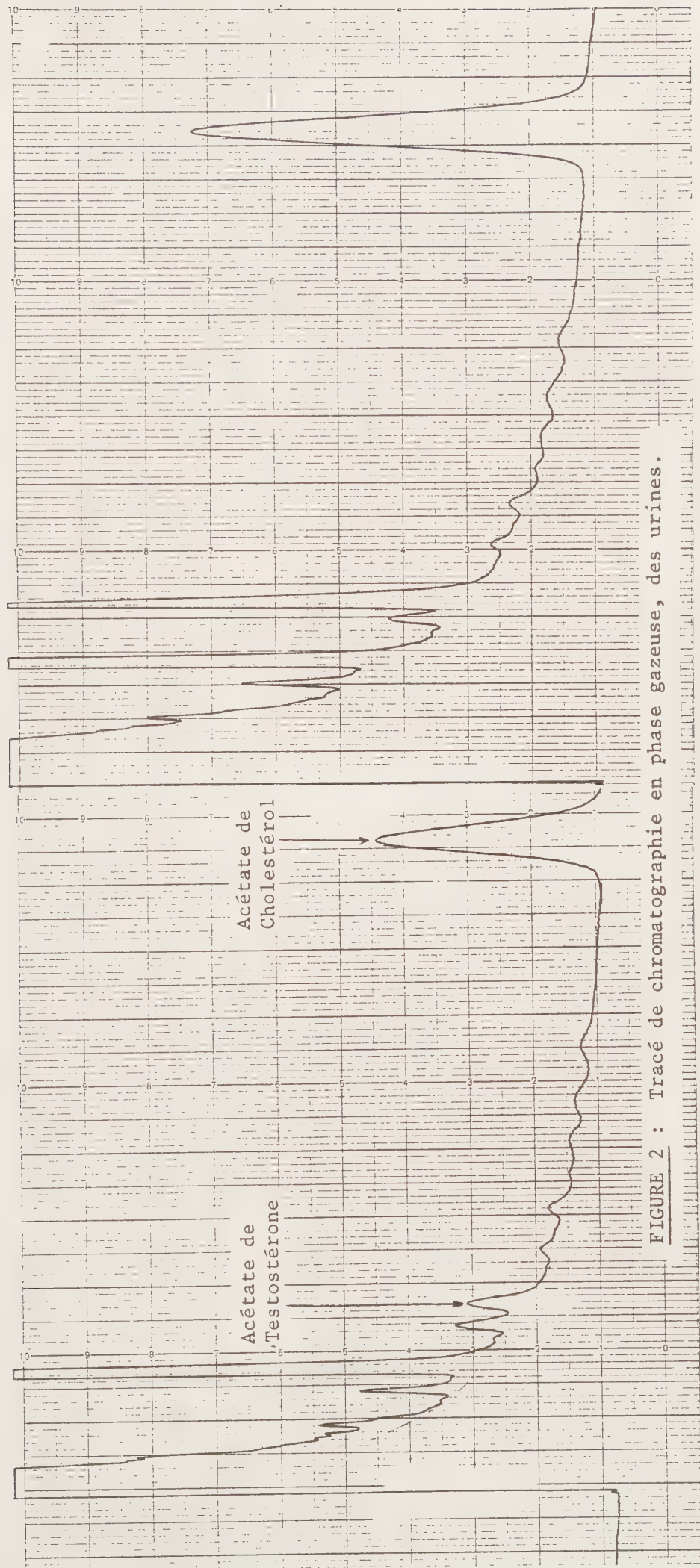


FIGURE 2 : Tracé de chromatographie en phase gazeuse, des urines.

Expression en testostérone libre :

$\mu\text{g/litre} \times \text{coefficient de correction} \times 0.87$

(0.87 coefficient de transformation de l'acétate de testostérone en testostérone libre).

La conversion en μmol est réalisée en tenant compte du poids moléculaire de la testostérone (288,43).

Résultats :

Les valeurs de référence du laboratoire pour la testostérone urinaire chez l'homme normal, sont comprises entre 40 et 100 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ (0.140 - 0.350 μmol). Ces valeurs sont comparables à celles décrites dans la littérature par FRANCE et KNOX (50) et qui sont comprises entre 36.8 - 133.2 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ (0.128-0.466 μmol).

Le tableau suivant rassemble les résultats obtenus chez 59 des malades explorés

NOM du MALADE	AGE	TESTOSTERONE URINAIRE $\mu\text{g}/24 \text{ h}$	TESTOSTERONE URINAIRE $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
1. M.A.	24	58.6	0.205
2. S.A.	26	61	0.215
3. A.B.	19	50.2	0.175
4. R.B.	24	20.61	0.072
5. Y.B.	19	14.7	0.051
6. J.L. B	18	34.3	0.120
7. R.C.	23	138.8	0.485
8. M.C.	38	131.9	0.461
9. M.D.	37	116.9	0.409
10. H.D.	39	35.7	0.124
11. C.D.	33	32.4	0.113
12. R.E.	31	37.55	0.131

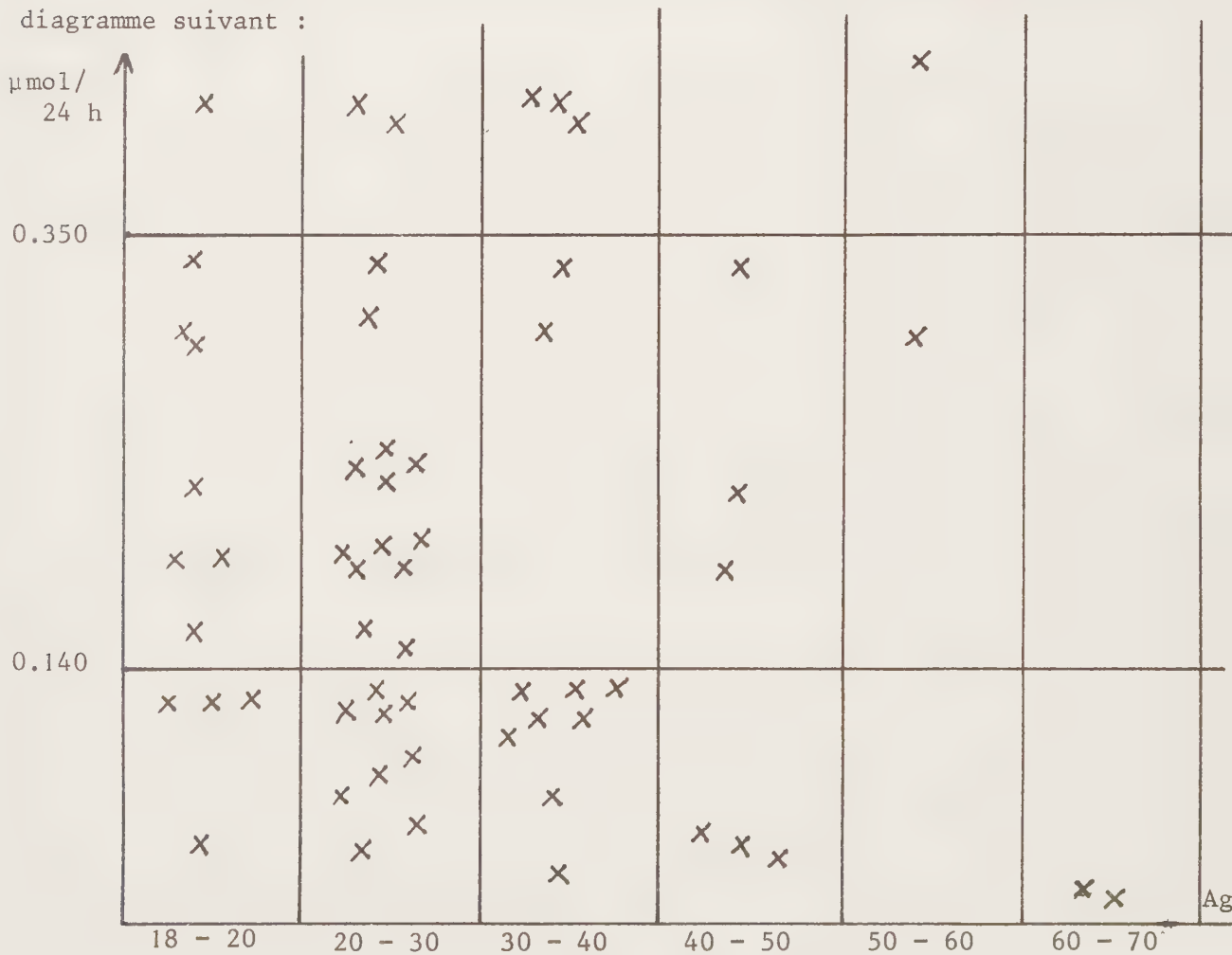
NOM du MALADE	AGE	TESTOSTERONE URINAIRE $\mu\text{g}/24\text{ h}$	TESTOSTERONE URINAIRE $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
13. F.D.	23	33.8	0.118
14. M.E.	27	30.99	0.108
15. J.F.	36	34.54	0.120
16. R.F.	26	66.5	0.232
17. J.G.	25	50.1	0.017
18. F.G.	24	24.75	0.086
19. H.G.	30	94.5	0.330
20. A.G.	18	35.9	0.125
21. C.H.	25	81.1	0.283
22. JCL. J	22	213	0.745
23. P.K.	20	69.8	0.244
24. A.K.	22	51.6	0.180
25. P.L.	22	57	0.199
26. Y.L.	22	15.53	0.054
27. B.M.	25	27.4	0.095
28. D.M.	17	36.62	0.128
29. A.M.	30	29.9	0.104
30. I.M.	31	21.24	0.074
31. A.M.	28	43.8	0.153
32. C.M.	20	62.2	0.217
33. Y.P.	20	104.9	0.367
34. D.P.	22	12.97	0.045
35. M.P.	36	15.5	0.054
36. Cl. P.	28	53.5	0.187
37. S.P.	20	95	0.332
38. M.D.	35	96.2	0.336

NOM du MALADE	AGE	TESTOSTERONE URINAIRE $\mu\text{g}/24\text{ h}$	TESTOSTERONE URINAIRE $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
39. M.P.	19	44.7	0.156
40. B.P.	18	83.25	0.291
41. JL. R.	24	141.3	0.494
42. L.R.	38	33.4	0.134
43. C.R.	20	83.4	0.291
44. B.S.	28	33.2	0.116
45. CL. S.	40	30.79	0.107
46. P.S.	18	57.87	0.202
47. J.S.	25	59.26	0.207
48. B.V.	36	87.5	0.306
49. G.T.	22	48.3	0.169
50. M.C.	42	16.5	0.057
51. M.C.	46	14.70	0.051
52. J.F.	61	9.2	0.032
53. CL. L.	64	8.3	0.029
54. P.L.	52	88.8	0.310
55. J.M.	48	94.88	0.332
56. R.M.	47	69.75	0.244
57. J.PB.	53	130.4	0.456
58. D.R.	46	14.6	0.051
59. A.T.	46	53.6	0.187

Le tableau suivant donne pour 59 paraplégiques la représentation en pourcentage des résultats de la testostérone urinaire classés en trois catégories :

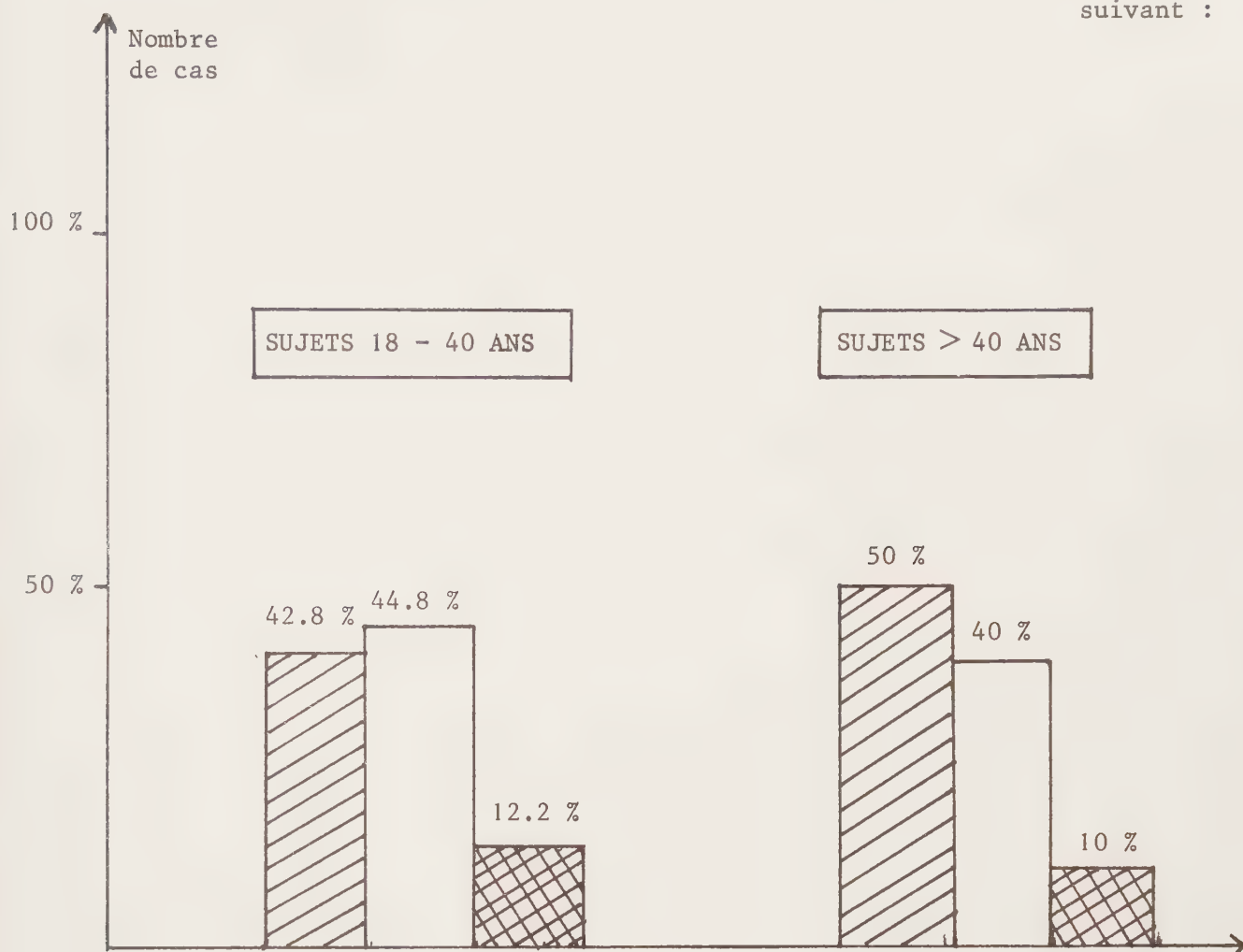
TESTOSTERONE URINAIRE	< 40 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ < 0.140 μmol	40 à 100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ 0.140 à 0.350 μmol	> 100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ > 0.350 μmol
Age 18 - 40 ans 49 cas	21 cas 42.8 %	22 cas 44.8 %	6 cas 12.2 %
Age > 40 ans 10 cas	5 cas 50 %	4 cas 40 %	1 cas 10 %

Les valeurs retrouvées en fonction de l'âge sont représentées dans le diagramme suivant :



- Représentation des résultats de la testostérone urinaire en fonction de l'âge

Les trois catégories de résultats sont représentées dans le diagramme suivant :



Distribution en pourcentage des patients dans chacun des deux groupes d'âge.



Résultats inférieurs aux valeurs usuelles



Résultats identiques aux valeurs usuelles



Résultats supérieurs aux valeurs usuelles:

Interprétation :

Si la signification du dosage du glucuronide de testostérone urinaire chez la femme est contestée en raison de la production intrahépatique de la majorité de ce métabolite; on sait que chez l'homme la production périphérique de testostérone est réduite puisque moins de 10 % de la testostérone circulante provient de la conversion périphérique de la Δ_4 androstène-dione ou de la déhydroépiandrosterone. La MCR de la testostérone chez l'homme est de 1200 l/24 h. L'hormone captée par le foie est partiellement transformée en métabolites inactifs.

androstérone et étiocholanolone par l'intermédiaire de la Δ_4 A et une faible partie est directement conjuguée sous forme de glucosiduronate. La quantité urinaire de glucosiduronate de testostérone dépend donc de la quantité de testostérone circulante et renseigne par conséquent sur l'activité sécrétoire des testicules.

Il ressort de nos résultats que :

- . 40 - 50 % des malades présentent une testostérone urinaire normale.

- . Les malades qui présentent une testostérone urinaire inférieure aux valeurs usuelles :

- 33,3 % des malades ayant 18 - 20 ans

- 37,5 % des malades ayant 20 - 30 ans

- 61,5 % des malades ayant 30 - 40 ans

- 50 % des malades ayant 40 - 50 ans.

- . Les quelques résultats observés (11 % des malades) ayant une testostérone urinaire au dessus des valeurs usuelles peuvent être interprétés comme étant un phénomène purement individuel d'activité endocrinienne plus importante.

Que peut-on conclure de ces résultats :

- l'excrétion du glucuronide de testostérone est abaissée chez un pourcentage assez élevé de blessés médullaires rendant compte vraisemblablement d'une diminution de la sécrétion testiculaire.

- le pourcentage de résultats inférieurs aux valeurs de référence est spécialement important pour les malades ayant 30 - 50 ans.

2.1.2. Détermination des 17 - cétostéroïdes dans l'urine :

Les 17-cétostéroïdes urinaires correspondent à des métabolites provenant des androgènes cortico-surrénaux ou gonadiques et pour une faible part, des corticostéroïdes ; chez l'homme normal les 2/3 des 17-cétostéroïdes sont d'origine cortico-surrénale, le dernier tiers d'origine testiculaire.

Description de la technique : adaptation de la méthode de DREKTER (39).

Principe : Les 17 - cétostéroïdes neutres éliminés sous forme de sulfo et de glycuconjugués, sont libérés par hydrolyse chlorhydrique, extraits et dosés par colorimétrie de la coloration rose violacée qu'ils donnent avec le métadinitrobenzène en milieu alcalin (Réaction de Zimmerman).

Réactifs :

- Ethanol absolu dilué à 30 %
- Solution à 0,5 % de métadinitrobenzène dans l'éthanol absolu : dissolution obtenue par chauffage modéré.
- Solution éthanolique de KOH : dans un tube à hématocrite, introduire 2 g de pastilles de KOH, ajouter 1 ml d'eau et un peu d'alcool absolu, agiter pour dissoudre ; laisser refroidir puis compléter à 10 ml avec l'éthanol absolu.
- Solution étalon de déhydroépiandrosterone : à 0,2 g/l de DHA dans qsp 1 l d'éthanol absolu.

Prélèvement :

Urines des 24 heures recueillies sur 2 cg de cyanure mercurique ou 10 mg de merseptyl ou de merfène.

Mode opératoire :

- Hydrolyse : dans un ballon rodé de 100 ml pouvant s'adapter à un réfrigérant à reflux, mesurer :
 25 ml d'urine si la diurèse est supérieure à 1 litre ou le taux de 17 CS supposé inférieur à 2 mg par litre.
 12,5 ml d'urine plus 12,5 ml d'eau distillée si la diurèse est inférieure à 1 litre ou le taux de 17 CS supposé supérieur à 20 mg par litre.
- Ajouter 10 % d'acide chlorhydrique concentré, soit 2,5 ml. Adapter le réfrigérant à reflux et porter à douce ébullition pendant 10 minutes.

Refroidir sous un courant d'eau et transvaser dans un tube à centrifuger de 100 ml bouchant à l'émeri (ou avec un bouchon de polyéthylène). Rincer

le ballon avec 2 ml d'eau distillée, les ajouter à l'urine hydrolysée.

- Extraction et purification :

Ajouter à l'urine 25 ml de dichlorométhane et agiter 5 minutes vigoureusement avec un agitateur à secousses. Centrifuger 5 minutes à 2500 tr/mn.

Aspirer la phase aqueuse supérieure à l'aide du vide.

Ajouter 30 pastilles de soude et agiter de nouveau 3 minutes.

Centrifuger puis filtrer la plus grande partie de l'extrait sur un petit filtre sans plis dans un tube à essais.

Mesurer dans 2 tubes bouchant à l'émeri marqués Ur et T. Ur 10 ml chaque fois de filtrat et évaporer à sec sous un courant d'azote à une température inférieure à 40° C ou à l'aide du vide.

- Réaction colorée :

TUBES	Témoin potasse T. KOH	Témoin réactif T. Rf	Ur	T. Ur
Ethanol absolu	0,4 ml	---	----	0,4 ml
MDB à 5 ‰	----	0,4 ml	0,4 ml	-----
Potasse à 200 ‰	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml

Boucher les tubes, agiter et les placer 40 minutes au bain-marie à 35° C à l'obscurité, puis 5 minutes dans l'eau glacée.

- Extraction du pigment coloré et lecture :

Ajouter dans chacun des tubes 1 ml d'éthanol à 30 %, puis après avoir agité, 3 ml d'éther refroidi. Agiter à nouveau, les deux phases se séparent très rapidement. Dans la minute qui suit (la coloration est instable dans l'éther au-delà de quelques minutes), pipeter la phase étherée supérieure et faire la lecture au spectrophotomètre à 520 nm en cuve de 10 mm d'épaisseur. Le zéro de l'appareil est fait sur le témoin potasse.

L'étalonnage est réalisé à l'aide d'une solution de DHA et les 17 CS sont exprimés en mg/24 h en fonction de cet étalonnage. La conversion en μ mol/24 h est réalisée en tenant compte du poids moléculaire de la DHA MM (282).

Résultats :

Les valeurs usuelles du laboratoire pour l'excrétion des 17-cétostéroïdes sont comprises entre 12 et 18 mg (42.55 - 63.82 μ mol) chez l'homme normal entre 20 et 40 ans. Ces limites sont semblables à celles décrites dans la littérature 12 - 17 mg/24 h chez l'homme entre 20 et 40 ans (HAMBERGER) (72).

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant les résultats obtenus chez 77 sujets hospitalisés :

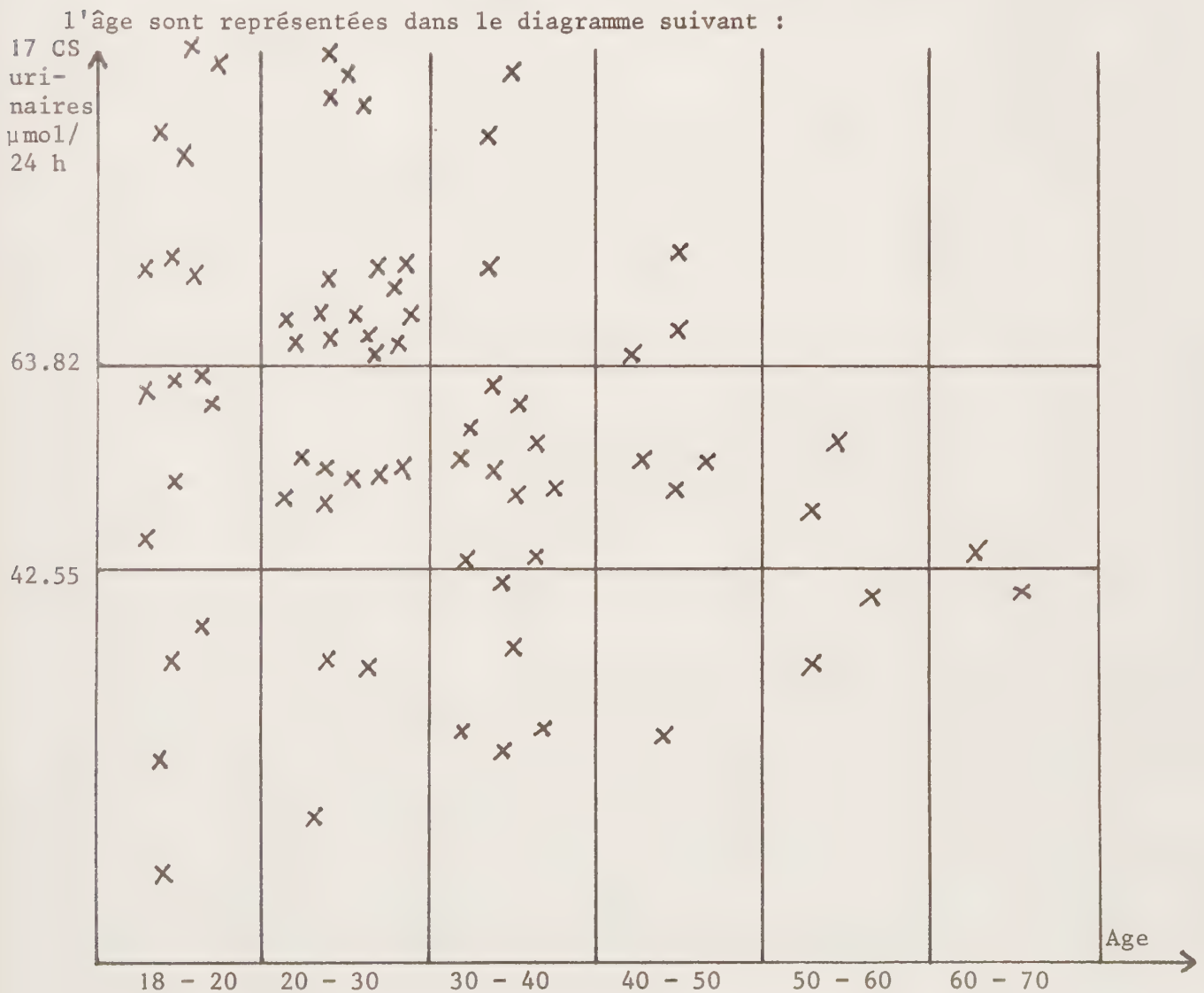
NOM	AGE	17 CS urinaires mg/24 h	17 CS urinaires μ mol/24 h	NOM	AGE	17 CS urinaires mg/24 h	17 CS urinaires μ mol/24 h
1. A.M.	24	18.37	65.14	18. R.D.	31	21.27	74.42
2. S.A.	26	14.85	52.65	19. F.D.	23	20.6	73.04
3. A.B.	19	3.49	12.37	20. M.D.	19	13.24	46.95
4. M.B.	33	10.07	35.70	21. J.DS.	29	26.4	93.61
5. R.B.	24	5.73	20.31	22. J.D.	33	24.56	87.09
6. P.B.	18	20.47	72.58	23. S.E.	20	18	63.82
7. Y.B.	19	10.4	36.87	24. J.F.	36	8.43	29.89
8. JL. B.	18	20.15	71.45	25. J.G.	25	18.01	63.86
9. R.C.	23	12.35	43.79	26. F.G.	24	9.46	33.54
10. M.C.	38	17.4	61.70	27. H.G.	30	20.9	74.11
11. P.C.	23	25.75	91.31	28. A.G.	18	10.5	37.23
12. M.D.	37	28.68	101.70	29. M.G.	23	19.50	69.14
13. M.D.	35	11.58	41.06	30. C.H.	25	15.04	53.33
14. H.D.	39	15.8	56.02	31. JCL.J	22	20	70.92
15. A.D.	38	14.2	50.35	32. P.K.	20	28.68	101.70
16. A.D.	24	9.37	33.22	33. A.K.	22	15.84	56.17
17. C.D.	33	16.26	57.65	34. P.L.	22	25	88.65

NOM	AGE	17 CS urinaires mg/24 h	17 CS urinaires μ mol/24h	NOM	AGE	17 CS urinaires mg/24 h	17 CS urinaires μ mol/24 h
35. Y.L.	22	16.05	56.91	63. G.T.	22	21.55	76.41
36. B.M.	25	29.04	102.97	64. R.Z.	33	8.6	30.49
37. F.M.	27	19.51	69.18	65. R.A.	60	11.25	39.89
38. A.M.	23	14.87	52.73	66. A.B.	55	15.74	55.81
39. J.M.	20	23.17	82.16	67. M.C.	42	18.25	64.71
40. J.M.	38	14.25	50.53	68. M.C.	46	7.24	25.67
41. A.M.	30	16.35	57.97	69. J.F.	61	12.6	44.68
42. I.M.	31	16.83	59.68	70. CL.L	64	11.55	40.95
43. A.M.	28	19.74	70.00	71. P.L.	52	13.49	47.83
44. C.M.	20	20.62	73.12	72. J.M.	48	15.2	53.90
45. Y.P.	20	24.48	86.80	73. R.M.	47	21.08	74.75
46. D.P.	22	19.68	69.78	74. J.PB	53	10.5	37.23
47. M.P.	36	12.82	45.46	75. D.R.	46	14.45	51.24
48. A.P.	28	15.3	54.25	76. A.T.	46	19.55	69.32
49. S.P.	20	18.10	64.18	77. C.V.	48	21.18	75.10
50. M.P.	19	17.61	62.44				
51. B.P.	28	11.87	42.09				
52. B.P.	18	14.05	49.82				
53. JL.R	24	18.8	66.66				
54. L.R.	38	12.37	43.86				
55. G.R.	19	36.57	129.68				
56. C.R.	20	17.22	61.06				
57. B.S.	28	16.35	57.97				
58. CL.S.	40	8.27	29.32				
59. P.S.	18	7.65	27.12				
60. J.S.	25	18.4	65.24				
61. C.V.	23	20.25	71.80				
62. B.V.	36	16.87	59.82				

La répartition des résultats des dosages de 17 CS en trois classes chez les 77 malades étudiés est donnée par le tableau suivant :

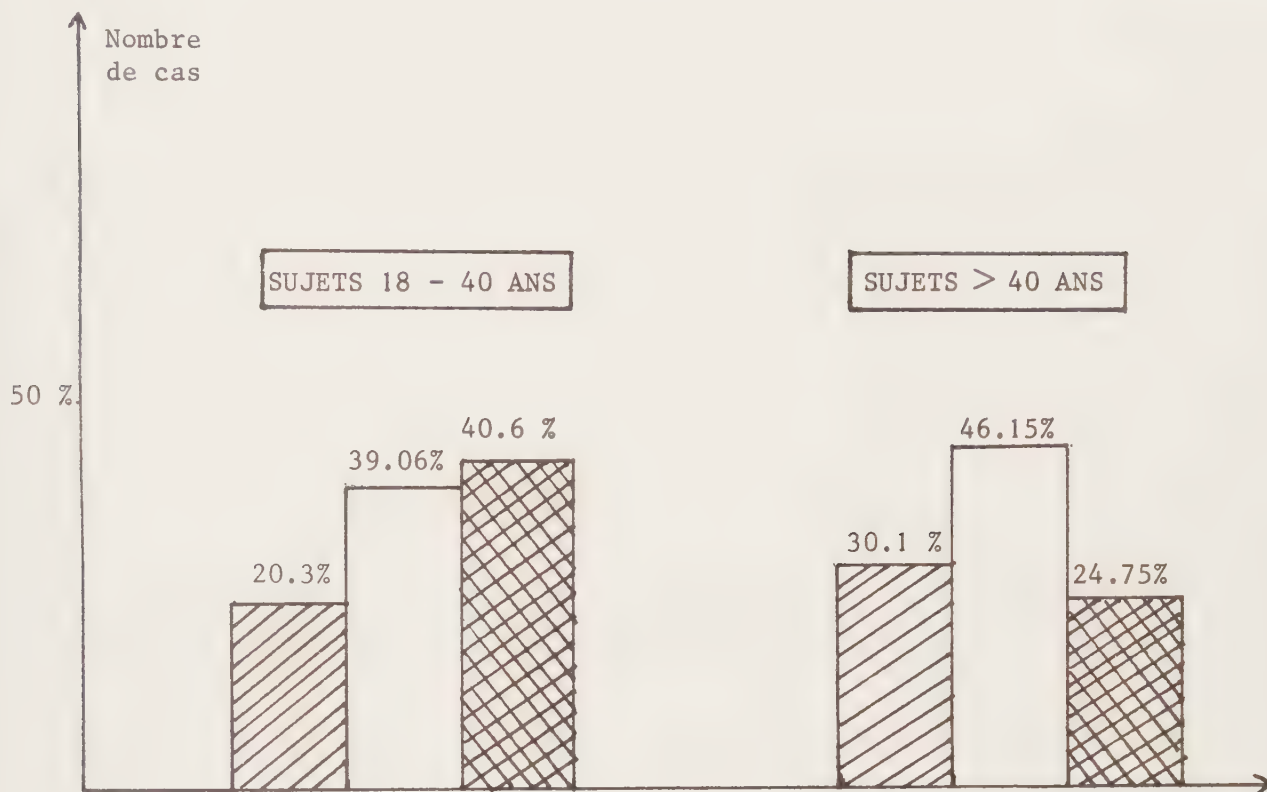
17 CS urinaires	< 12 mg/24 h < 42.55 μ mol	12 - 18 mg/24 h 42.55 - 63.82 μ mol	> 18 mg/24 h > 63.82 μ mol
Age : 18 - 40 ans 64 cas	13 cas 20.3 %	25 cas 39.06 %	26 cas 40.6 %
Age > 40 ans 13 cas	4 cas 30.1 %	6 cas 46.15 %	3 cas 24.75 %

Les valeurs trouvées chez les sujets paraplégiques en fonction de l'âge sont représentées dans le diagramme suivant :



- Représentation des résultats des 17 CS urinaires en fonction de l'âge

Les trois catégories de résultats sont représentées dans le diagramme suivant :



- Distribution en pourcentage des patients dans chacun des deux groupes d'âge.

-  Résultats inférieurs aux valeurs usuelles
-  Résultats identiques aux valeurs usuelles
-  Résultats supérieurs aux valeurs usuelles;

Interprétation :

Bien que les 17 CS urinaires aient une origine complexe et en majorité corticosurrénalienne, leur dosage est toujours présent dans les bilans d'exploration testiculaire. Leur excrétion peut se maintenir à des valeurs proches des valeurs usuelles bien au delà de 40 - 50 ans rendant compte d'une persistance prolongée d'une sécrétion androgénique corticosurrénalienne normale. La baisse de 20 à 35 % de la testostérone plasmatique entre 40 et 70 ans ne peut entraîner que des modifications minimales des 17 CS urinaires comprises entre 1,5 - 2,5 mg/24 h.

Il ressort des résultats obtenus que :

- 42,6 % des malades de notre étude ont une excrétion quotidienne de 17 CS normale.

- 22,2 % des malades présentent une excrétion journalière de 17 CS inférieure aux valeurs usuelles et se répartissent ainsi :

23,7 % des malades ayant 18 - 20 ans

10,3 % des malades ayant 20 - 30 ans

21,2 % des malades ayant 30 - 40 ans

14,2 % des malades ayant 40 - 50 ans

Avec l'âge les 17 CS ne se montrent pas particulièrement abaissés, puisqu'on en trouve des taux inférieurs à 42,55 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ aussi bien à 20 ans qu'à 50 ans :

- 32,6 % des malades présentent une excrétion de 17 CS supérieure à la normale et se répartissent ainsi :

44,1 % des malades ayant 18 - 20 ans

55,1 % des malades ayant 20 - 30 ans

16,6 % des malades ayant 30 - 40 ans

42,8 % des malades ayant 40 - 50 ans.

Pourquoi tant de résultats supérieurs aux valeurs de référence ? Quelle signification leur attribuer ? Ce point sera discuté avec l'étude du dosage des 17 OH CS.

L'interprétation des résultats des 17 CS neutres totaux pris isolément est difficile, elle pourra être envisagée plus facilement en connaissant la nature des 17 CS excrétés d'où la nécessité de la séparation chromatographique.

2.1.3. Fractionnement des 17 - cétostéroïdes urinaires :

Le fractionnement chromatographique des 17 CS permet de connaître la nature des métabolites excrétés et donne des informations indispensables concernant leur origine endocrinienne.

Description de la technique : (7 bis - 186 bis).
.....

Principe :

Après hydrolyse enzymatique des urines, purification par passage sur résine et formation de dérivés méthoxymés, les fractions 17 CS, PG et PT sont séparées par chromatographie sur alumine puis transformées en triméthylsilyl-ethers et dosées en CPG.

Réactifs :

- suc d'Hélix Pomatia IBF
- solution d'acétate de sodium 1 M : 136 g qsp 1 l d'eau distillée
- acide acétique pur Merck
- dichlorométhane nanograde - Mallinckrodt
- solution de NaOH 0,1 N
- sulfate de sodium anhydre
- pyridine Merck
- chlorhydrate de méthoxylamine Serva
- Toluène nanograde - Mallinckrodt
- Alumine Merck activée II, III Brockman
- Méthanol Merck
- solvant d'élution : benzène à 8 % de méthanol
- hexaméthylidisilazane Applied Sciences laboratory
- triméthylchlorosilane Applied Sciences laboratory
- hexane nanograde Mallinckrodt.

Matériel :

- colonne de verre : diamètre 0.6 cm, hauteur 25 cm
- appareil : fractovap carbo Erba
détection à ionisation de flamme

colonne : gas chrom Q imprégné de 2 % OV 225

- Vérification de l'activité de l'alumine :

remplir une colonne de verre de 3 g d'alumine dans le toluène, ajouter au sommet de la colonne du sable de Fontainebleau sur une hauteur de 1 cm. Contrôler l'activité de l'alumine en fixant sur la colonne 10 µg de DHA froide + 20 000 cpm de DHA ^{14}C . Eluer la DHA par 30 ml de benzène à 8 °/°. d'éthanol et recueillir l'éluat en fractions de 1 ml au collecteur de fractions.

- Mode opératoire :

. Hydrolyse :

Prise d'essai : 100 ml d'urines de 24 heures. Ajouter à l'urine : 0,1 Vol. soit 10 ml de solution d'acétate de sodium et ajuster le pH à 5,2 avec de l'acide acétique.

0.02 vol. de suc d'Hélix Pomatia.

Laisser à l'étude à 37° C 48 heures.

. Purification sur Amberlite X AD₂

confère au dosage de la testostérone urinaire.

. Extraction :

Le résidu sec est repris par 2 fois 10 ml de dichlorométhane.

Laver deux fois par 5 ml de NaOH 0,1 N

Laver deux fois par 5 ml d'eau distillée.

Sécher sur sulfate de sodium anhydre.

. Préparation des méthoxymes :

A l'extrait précédent évaporé dans un tube à fond conique, ajouter :

0,25 ml d'une solution de chlorhydrate de méthoxylamine à 20 °/°. dans la pyridine. Mettre au bain-marie 1/2 heure à 75° C en tube bouché. Evaporer ensuite à sec.

. Chromatographie d'un extrait urinaire :

reprendre le résidu par 2 fois 3 ml de toluène en s'aidant d'un agitateur de verre.

Disposer cet extrait en deux fois sur la colonne d'alumine standardisée.

Eluer les méthoxymes de 17 CS par du benzène à 8 %.

. Formation des Trimethylsilylethers :

Evaporer à sec la fraction contenant les oximes de 17 CS.

Ajouter : 12 gouttes de pyridine

8 gouttes d'hexamethyl disilazone

6 gouttes de triméthylchlorosilane.

Agiter, laisser au bain-marie à 75° C 2 heures. Evaporer à sec.

Reprendre le résidu par 2 fois 0.5 ml d'hexane, centrifuger, décantier et réunir les surnageants.

. Chromatographie en phase gazeuse :

Evaporer l'hexane juste avant l'injection et reprendre le résidu par un volume exactement mesuré d'hexane (100 ou 200 µl).

Injecter le volume approprié de 17 CS neutres totaux.

Conditions de la CPG : t° d'injection 280°

t° du four 220°

t° du détecteur 250°

Identifier les pics et contrôler le temps de rétention de chaque stéroïde en chargeant l'extrait urinaire avec des solutions témoins de dérivés méthoximes et triméthylsilyle TMS des androgènes dissous dans l'hexane.

Calcul :

On détermine le coefficient de réponse du détecteur pour chacun des 17 CS en traitant des quantités connues de chaque 17 CS et de coprostanol. On mesure le rapport des surfaces qui sont comparées au rapport des masses. On applique un coefficient de correction à chacune des surfaces correspondant à chaque 17 CS ensuite on fait la somme des surfaces corrigées ce qui donne le pourcentage de chaque 17 CS par rapport au chiffre global déterminé par colorimétrie

Résultats :

L'urine contient 7 principaux 17 - cétostéroïdes : Tableau 2.

- la déhydroépiandrostérone qui est sous forme d'ester sulfate et provient essentiellement de l'ester-sulfate de DHA secrété par les glandes cortico-surrénales.

- les 11 - oxy - 17 - cétostéroïdes (11 β - hydroxy et 11 céto-étiocholanolone ou androstérone) qui possèdent une origine surrénalienne directe comme métabolites de la 11 β - hydroxyandrostène-dione ou indirecte par oxydation des métabolites au niveau du foie.

- 1'androstérone et 1'étiocholanolone qui sont seuls d'origine mixte, surrénalienne et gonadique, métabolites partiels de la DHA par l'intermédiaire de la Δ_4 A, ils représentent 50 % environ des formes d'excrétion urinaire de la testostérone et de la Δ_4 - androsténedione.

	mg/24 h	μ mol/24 h	%
Déhydro épiandrostérone	3	8.1	12 - 25 %
Androstérone	4	10.8	30 - 40 %
Etiocholanolone	3.3	8.91	25 - 35 %
11 céto-androstérone	0.4	1.08	1 - 2 %
11 céto-étiocholanolone	0.8	2.16	4 - 5 %
11 β - hydroxy androstérone	0.7	1.89	5 - 7 %
11 β - hydroxy étiocholanolone	0.5	1.35	2 - 3 %

TABLEAU 2 : Fractionnement des 17 - cétostéroïdes urinaires
(137 - 55).

Le rapport androstérone/étiocholanolone ou A/E est égal ou supérieur à 1'unité chez l'homme normal. Ce résultat se rejoint à celui établi par GAIRARD et coll. (55) BROOKSBANK et SALOKANGAS (18), KIRSHNER et LIPSET (103).

Les résultats de la chromatographie en phase gazeuse des 17 CS en pourcentage par rapport aux 17 CS neutres totaux sont rassemblés dans le tableau suivant.

NOM	AGE	DHA	A	E	A + E	11 céto A	11 céto E	11 β OH A	11 β OH E
1. B.A.	19	11.16	38.33	24.03	62.36	1.5	3.5	18.03	3.86
2. B.R.	24	2.72	42.03	16.70	58.73	0	1.44	34.02	3.09
3. B.JL	18	23.32	31.23	31.16	62.39	0.70	5.15	6.43	2.01
4. C.R.	23	0.88	43.50	23.90	67.40	0.87	5.74	19.41	5.67
6. C.M.	38	2.25	37.58	25.83	63.41	0	12.78	12.78	8.78
6. D.M.	37	27.38	20.04	33.46	53.50	1.24	5.87	9.38	2.63
7. D.M.	35	8.15	33.44	36.11	69.55	0.97	2.43	16.80	2.09
8. D.H.	39	2.38	39.41	30.24	69.65	1.79	8.45	15.76	1.97
9. D.A.	38	12.37	16.93	32.61	49.54	0	7.52	22.60	8.07
10. D.C.	33	6.32	34.50	40.10	74.60	0	6.51	8.50	4.07
11. D.R.	31	9.76	19.48	18.40	37.88	0.81	5.84	35.40	10.31
12. D.F.	23	13.69	44.43	28.16	72.59	0.55	4.56	3.91	4.69
13. D.M.	19	0.74	28.88	39.41	68.29	0	8.66	12.64	9.67
14. DS.J	29	2.29	37.51	37.05	74.56	1.37	9.11	10.40	2.27
15. F.J.	36	1.18	39.39	36.83	76.22	0	5.02	15.90	1.67
16. G.F.	24	1.82	45.67	27.81	73.48	0.45	7.76	10.35	6.04
17. J.CL	22	1.96	43.15	28.76	71.91	2.28	2.28	19.61	1.96
18. K.P.	20	9.01	25.08	25.10	50.18	0	2.56	19.98	18.27
19. K.A.	22	18.79	28.66	37.58	66.24	0.52	8.86	0.22	5.37
20. L.P.	22	34.93	31.15	19.10	50.25	0.92	1.74	9.55	2.60
21. L.Y.	22	14.81	25.37	46.16	71.53	0.10	6.59	1.31	5.66
22. M.D.	17	0.52	19.75	36.12	55.87	1.57	19.35	9.67	13.02
23. M.F.	27	2.36	33.33	48.90	82.23	0.45	2.75	11.04	1.17
24. M.J.	20	2.26	47.09	27.63	74.72	1.13	5.34	12.28	4.27
25. M.A.	28	17.26	28.44	28.89	57.33	0.47	8.88	2.01	14.05
26. P.B.	28	1.5	45.46	47.59	93.05	0	1.79	3.66	0
27. P.B.	18	1.51	36.58	29.39	65.97	0.88	5.27	21.10	5.27

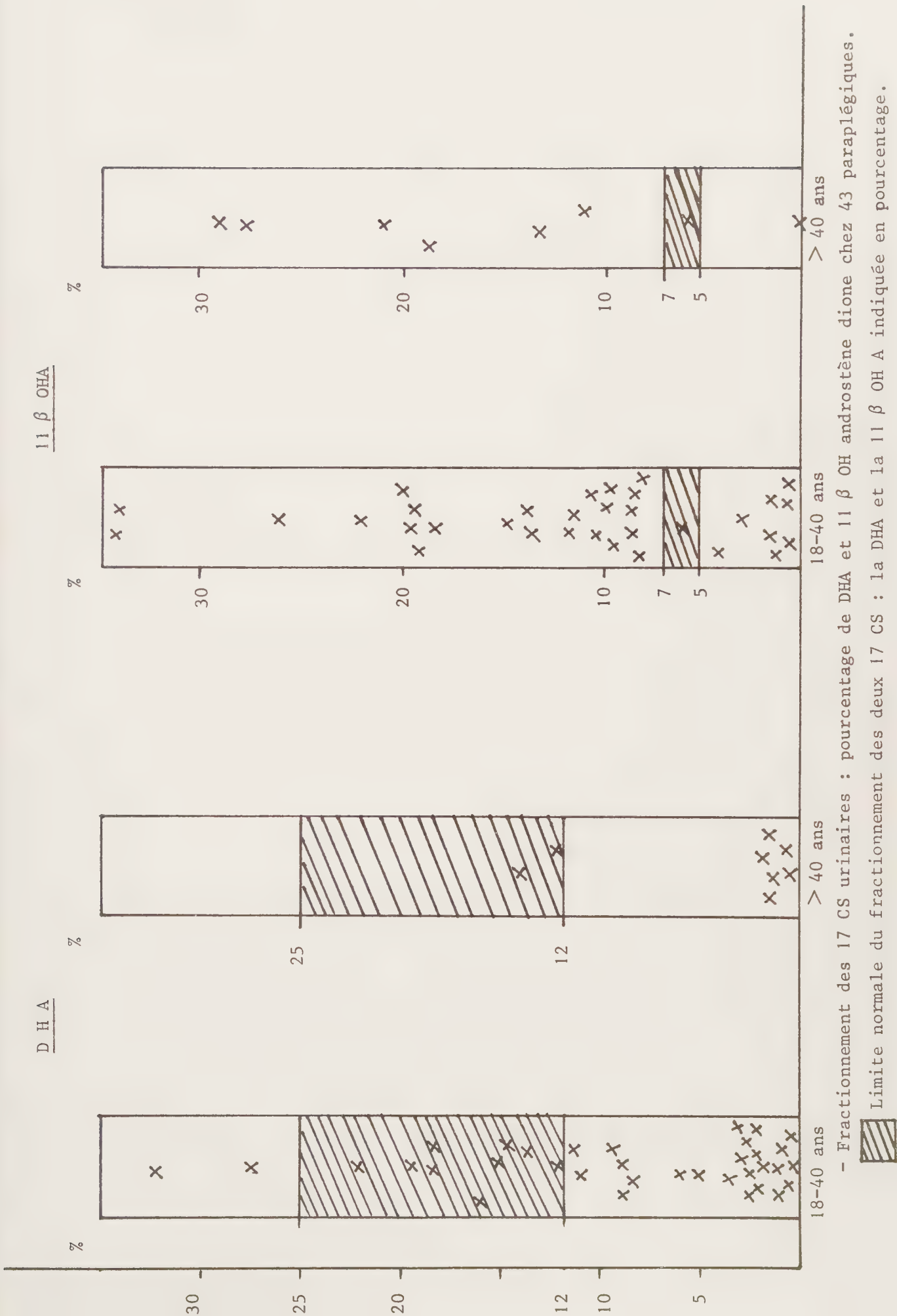
NOM	AGE	DHA	A	E	A + E	11 céto A	11 céto E	11 β OH A	11 β OH E
28. R.JL	24	11.85	35.40	25.83	61.23	0.35	13.81	1.52	11.24
29. R.L.	38	16.06	34.18	23.47	57.65	2.88	10.44	4.63	8.34
30. R.C.	20	3.44	42.31	31.55	73.86	2.58	7.31	9.14	3.66
31. S.B.	28	19.30	34.63	33.92	68.55	0.85	3.41	1.17	6.72
32. S.CL	40	0.90	28.14	45.78	73.92	0.66	10.08	9.40	5.04
33. S.P.	18	9.65	38.21	37.61	75.82	0	3.42	10.26	0.86
34. S.J.	25	5	38.83	29.16	67.99	0.49	4.85	19.17	2.50
35. T.G.	22	15.41	43.31	24.33	67.64	2.83	5.20	7.70	1.22
26. A.R.	60	1.68	31.66	45.59	77.25	1.68	4.75	13.85	1.56
37. B.M.	54	0.84	36.07	29.55	65.62	0.49	5.90	18.57	8.87
38. C.M.	42	1.59	23.40	32.55	55.95	0.79	5.26	27.40	9.01
39. C.M.	46	12.10	12.23	31.74	43.97	0.29	12.91	0	30.73
40. L.P.	52	1.51	29.27	31.15	60.42	1.17	5.85	26.13	5.02
41. M.J.	48	1.65	33.57	31.48	65.05	1.98	8.88	21.05	1.40
42. P.J.	53	0.58	27.77	47.81	75.58	0.44	9.85	11.09	2.46
43. V.CH	48	14.70	29.81	29.92	59.73	1.52	15.90	5.78	2.36

Les tableaux suivants donnent pour les 43 malades, la répartition en pourcentage des résultats classés en trois catégories :

D H A	< 12 %	12 - 25 %	> 25 %
Age 18-40 ans	24 cas 63,5 %	9 cas 25,7 %	2 cas 5,8 %
Age > 40 ans	6 cas 75 %	2 cas 25 %	0 cas

11 β OH A	< 5 %	5 - 7 %	> 7 %
Age 18 - 40 ans	8 cas 22,8 %	1 cas 2,8 %	26 cas 74,2 %
Age > 40 ans	1 cas 12,5 %	1 cas 12,5 %	6 cas 75 %

A + E	< 60 %	60 - 70 %	> 70 %
Age 18 - 40 ans	9 cas 25,7 %	13 cas 37,1 %	13 cas 37,1 %
Age > 40 ans	3 cas 37,5 %	3 cas 37,5 %	2 cas 25 %



- Fractionnement des 17 CS urinaires : pourcentage de DHA et 11 β OH androstène dione chez 43 paraplégiques.
Limite normale du fractionnement des deux 17 CS : la DHA et la 11 β OH A indiquée en pourcentage.



- Fractionnement des 17 CS urinaires : pourcentage de l'androstérone + Etiocholanolone chez 43 paraplégiques.
▨ Limite normale du fractionnement des deux 17 CS : A + E indiquée en pourcentage.

Nous avons rassemblé les résultats du rapport A/E obtenus chez 56 malades dans le tableau suivant :

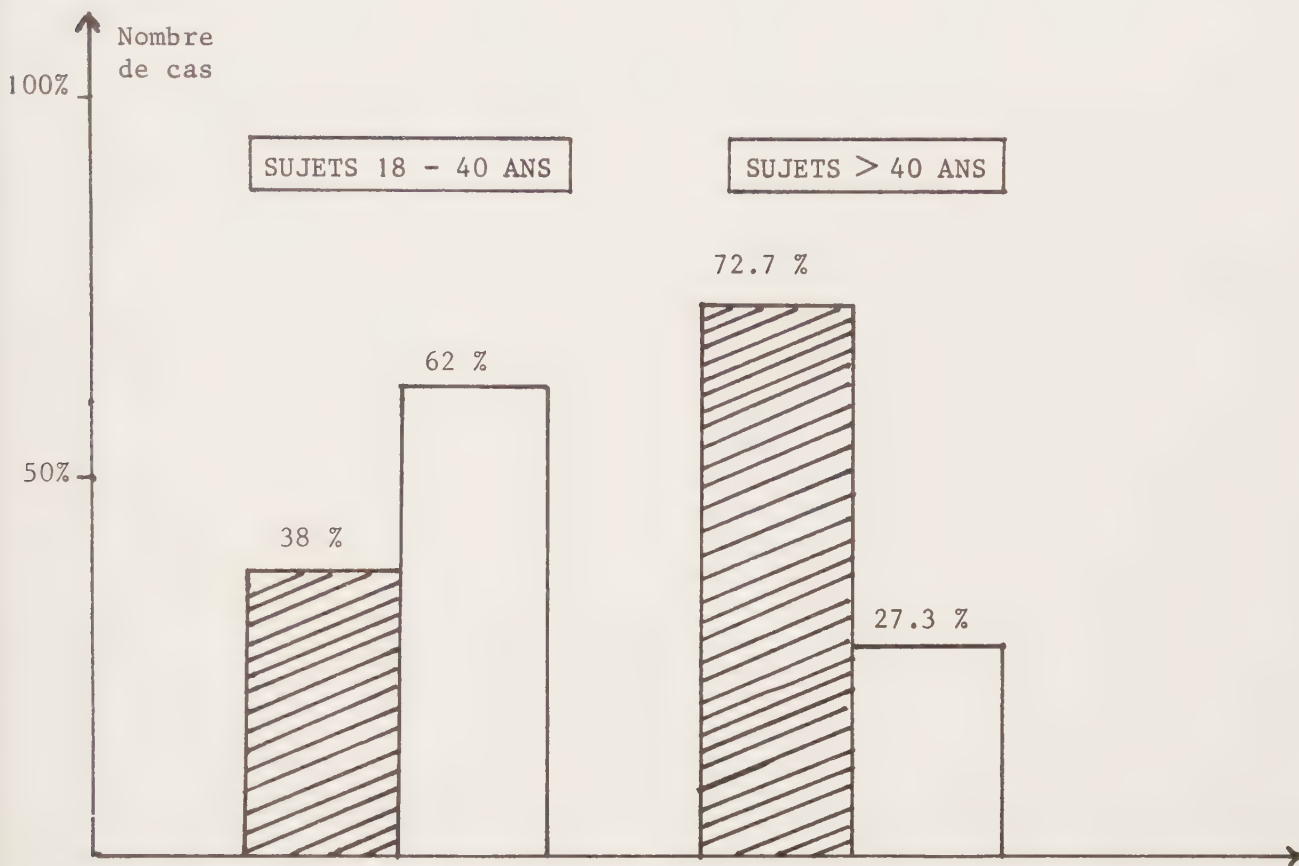
NOM	AGE	A / E	NOM	AGE	A / E
1. M.A.	24	1.13	25. F.M.	27	0.68
2. A.B.	19	1.59	26. J.M.	20	0.55
3. R.B.	24	2.51	27. I.M.	31	0.92
4. JL.B.	18	1	28. A.M.	28	0.98
5. R.C.	23	1.82	29. C.M.	20	0.53
6. M.C.	38	1.46	30. D.P.	22	1.28
7. M.D.	37	0.49	31. M.P.	36	0.48
8. M.D.	35	0.92	32. CL.P.	28	1.23
9. H.D.	39	1.3	33. S.P.	20	0.67
10. A.D.	38	0.52	34. M.P.	19	0.81
11. C.D.	33	0.85	35. B.P.	28	0.95
12. R.D.	31	1.05	36. B.P.	18	1.24
13. F.D.	23	1.58	37. JL.R.	24	1.37
14. M.D.	19	0.73	38. G.R.	19	1.11
15. J.DS.	29	1.01	39. C.R.	20	1.34
16. J.F.	36	1.07	40. B.S.	28	1.02
17. J.G.	25	1.07	41. CL.S.	40	0.61
18. F.G.	24	1.64	42. P.S.	16	1.02
19. JCL. J.	22	1.5	43. J.S.	25	1.33
20. P.K.	20	0.99	44. C.V.	23	1.43
21. A.K.	22	0.76	45. G.T.	22	1.78
22. P.L.	22	1.63	46. R.A.	60	0.69
23. Y.L.	22	0.55	47. M.B.	54	1.22
24. B.M.	25	0.46	48. A.B.	55	0.65

NOM	AGE	A / E	NOM	AGE	A / E
49. M.C.	42	0.71	53. J.BP.	53	0.58
50. M.C.	46	0.39	54. D.R.	46	0.46
51. P.L.	52	0.94	55. A.T.	46	0.80
52. J.M.	48	1.06	56. C.V.	48	0.99

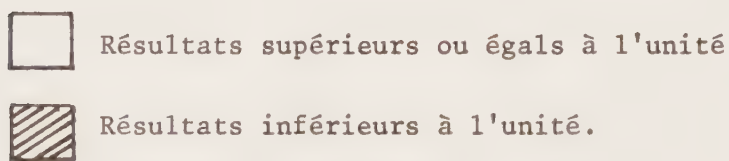
La répartition des résultats du rapport A/E en deux classes chez les 56 malades étudiés est donnée par le tableau suivant :

Le rapport A/E	≥ 1	< 1
Age 18 - 40 ans 45 cas	28 cas 62 %	17 cas 58 %
Age > 40 ans 11 cas	3 cas 27,3 %	8 cas 72,7 %

Les deux catégories de résultats sont représentées dans le diagramme suivant :



- Distribution en pourcentage des patients dans chacun des deux groupes d'âge



Interprétation :

Les malades paraplégiques étudiés présentent une excrétion diminuée de la DHA dans 72 % des cas et une augmentation de la 11β OH A dans 75 % des cas.

A l'état normal, l'ester sulfate de DHA est formé à partir du cholestérol par la voie des esters sulfates de Δ_5 stéroïdes alors que la voie aboutissant à la Δ_4 Androstène dione ou la 11β OH Δ_4 Androstène dione passe par l'intermédiaire de précurseurs non conjugués.

Il semble donc que chez le plus grand nombre de ces sujets la voie ester sulfate soit très réduite alors que la voie conduisant à la 11β hydroxy androstène dione est très active.

La fraction A + E d'origine mixte testiculaire et surrénalienne est normale ou modérément augmentée dans 68 % des malades et est abaissée dans une proportion de 32 %.

En tenant compte des différents groupes d'âge, les patients présentant un rapport A/E inférieur à l'unité se répartissent ainsi :

38 % des malades ayant 18 - 20 ans

19,04 % des malades ayant 20 - 30 ans

63 % des malades ayant 30 - 40 ans

66,6 % des malades ayant 40 - 50 ans

80 % des malades ayant 50 - 60 ans.

Cette diminution progressive avec l'âge du rapport A/E est conforme aux données de la littérature, mais l'interprétation ne doit pas être faite sans tenir compte des valeurs usuelles à cet âge.

2.2. Dosage des 17 - hydroxycorticostéroïdes dans l'urine :

Ce dosage ne fait pas partie d'une exploration androgénique mais il a été pratiqué à titre de contrôle pour juger du niveau de la sécrétion surrénalienne chez des sujets alités pendant de longs mois et pour mesurer l'efficacité de la freination dans l'épreuve DXM - HCG (201 - 90 - 114).

Description de la technique utilisée : (161)

Principe : hydrolyse des urines par le suc d'*Helix Pomatia*, extraction des 17 OH CS par le chloroforme, dosage par la réaction de Porter et Silber (coloration jaune par chauffage avec une solution alcool-sulfurique de chlorhydrate de phényl-hydrazine), lecture au spectrophotomètre à 370 - 410 - 450 nm.

Réactifs et matériel :

- Chloroforme Merck
- Solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1 N
- Solution aqueuse d'acétate de sodium M (13,6 g, eau qsp 100 ml)
- Acide acétique 20 % (V/V)
- Acide sulfurique 62 % (V/V)
- Réactif de Porter et Silber : 65 mg de chlorhydrate de phényl-hydrazine Merck sont dissous dans qsp 100 ml de H_2SO_4 à 62 %
- Ethanol absolu
- Solution hydro-alcoolique d'hydrocortisone à 20 mg % :

peser 20 mg d'hydrocortisone, les introduire dans un ballon de 100 ml, et les dissoudre dans 5 ml d'éthanol absolu puis compléter en agitant le volume à 100 ml avec de l'eau distillée.

- Suc d'*Helix Pomatia* titrant 100.000 unités de glycuronidase, 50.000 unités de sulfatase par ml . IBF.
- Tubes I volume utile 55 ml, bouchage versilic n° 7
- Tubes II volume utile 20 ml, bouchage versilic n° 5
- Tubes III volume utile 5,5 ml, rodage normalisé 10/13
- Agitateur à va et vient (Jouan)
- Agitateur à secousses (Bandard)
- Spectrophotomètre Beckman DB.

Mode opératoire :

Hydrolyse : dans un bêcher de petite taille, introduire 10 ml d'urine puis ajouter 1 ml d'acétate de sodium M ; amener le pH à 5.2 ± 0.2 par addition d'acide acétique dilué au 1/5 (4 à 5 gouttes). Répartir la totalité de l'urine en deux volumes égaux (5,5 ml environ) qui sont introduits dans des tubes à centrifuger (I), ajouter 0,1 ml de suc d'*Helix Pomatia*, boucher, laisser 18 à 24 heures à l'étuve à 37°. Les dosages sont effectués en double exemplaire.

Extraction : Reprendre les tubes hydrolysés, leur ajouter 25 ml de $CHCl_3$, boucher, soumettre à une agitation de 15 mn sur un agitateur à va et vient. Centrifuger si nécessaire. Séparer la couche aqueuse supérieure à l'aide d'une trompe à vide.

Lavage : ajouter à chaque tube 10 ml de soude 0.1N, agiter quelques minutes sur l'agitateur à va et vient. Séparer la couche aqueuse supérieure à l'aide du vide (après centrifugation si nécessaire). Recommencer un lavage dans les mêmes conditions avec 10 ml de soude 0.1N puis 10 ml d'eau distillée, centrifuger.

Réaction colorée : répartir dans les tubes à centrifuger de type II, les réactifs de la façon suivante : chaque extrait urinaire donne naissance à un tube réaction (A) et à un tube témoin (B).

	Extrait U1		Extrait U2		Extrait U3		Blanc	
	A	B	A	B	A	B	TA	TB
Ethanol absolu	1	1	1	1	1	1	1	1
Acide sulfurique à 62 %		2		2		2		2
Réactif de Porter et Silber	2		2		2		2	
Agiter pour mélanger puis ajouter :								
Chloroforme							10	10
Extrait chloroformique	10	10	10	10	10	10		

Agiter 5 minutes environ sur un agitateur à secousses, centrifuger si nécessaire, prélever à l'aide d'une pipette pasteur la phase supérieure et l'introduire chaque fois dans un tube n° III.

Porter l'ensemble des tubes 30 minutes au bain-marie à 60° C ; refroidir dans l'eau glacée, et lire la coloration au spectrophotomètre à 3 longueurs d'onde : 370, 410, et 450 nm (Beckman DB).

Expression des résultats :

Faire le zéro de l'appareil :

- sur le tube TA pour les tubes de réaction A
- sur le tube TB pour les témoins B.

Pour chaque longueur d'onde, soustraire la densité optique des témoins.

Le calcul du résultat se fait :

- . en reportant sur la courbe d'étalonnage, l'absorbance réelle à 410 nm
- . également en calculant l'absorbance corrigée à 410 nm et en reportant sur la droite d'étalonnage elle-même établie en densités optiques corrigées.

$$A_{410} \text{ corrigée} = A_{410} \text{ réelle} - \frac{A_{370} \text{ réelle} + A_{450} \text{ réelle}}{2}$$

Les courbes d'étalonnage donnent la teneur en μg de 17 OH CS exprimée en hydrocortisone dans la prise d'essai soit 2 ml d'urine. Le résultat en μg est à multiplier par 0.5 pour avoir la teneur en mg de 17 OH CS par litre. Multiplier par la diurèse pour obtenir l'excrétion des 24 heures. La conversion en $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ est réalisée en tenant compte du poids moléculaire du cortisol (362, 47).

Etalonnage : dans les tubes à centrifuger I, introduire :

	1	2	3	4	5	Témoin réactif
Solution hydro-alcoolique en ml	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0
Solution hydrocortisone en μg	20	40	60	80	100	0
Eau distillée	4.9	4.8	4.7	4.6	4.5	5

Extraire les tubes par le chloroforme (25 ml CHCl_3 + 2 lavages avec 10 ml de soude 0,1 N + un lavage avec 10 ml à l'eau distillée).

Tubes réactifs et Blanc sont obtenus en extrayant 10 ml de la phase chloroformique par 3 ml de réactif de Porter et Silber éthanolique (211 ml) d'une part, 3 ml de réactif sulfuro éthanolique ($2 \pm 1 \text{ ml}$) d'autre part.

Résultats :

Les taux des 17 hydroxycorticostéroïdes éliminés en 24 heures sont compris entre 4 et 8 mg chez l'homme adulte normal d'après PORTER et SILBER (161).

Le tableau suivant rassemble les résultats obtenus chez 55 malades hospitalisés :

NOM	AGE	17 OH CS mg/24 h	17 OH CS μ moles /24 h	NOM	AGE	17 OH CS mg/24 h	17 OH CS μ moles / 24 h
1. A.B.	19	3.84	10.75	21. M.G.	23	5.2	14.56
2. M.B.	33	2.14	5.99	22. JCL.J	22	19.2	53.76
3. R.B.	24	2.97	8.31	23. P.K.	20	9	25.2
4. Y.B.	19	4.1.	11.48	24. A.K.	22	2.75	7.7
5. JL.B.	18	7.8	21.84	25. P.L.	22	9.75	27.3
6. R.C.	23	7.41	20.74	26. Y.L.	22	8.1	22.68
7. P.C.	23	6.2	17.36	27. B.M.	25	6	16.8
8. M.D.	35	4.82	13.49	28. J.M.	20	5.95	16.66
9. M.D.	37	9.1	25.48	29. J.M.	38	4.05	11.34
10. H.D.	39	12.54	35.11	30. A.M.	30	10.18	28.50
11. A.D.	38	2.8	7.84	31. A.M.	28	9.2	25.76
12. A.D.	24	3.7	10.36	32. CH.M	20	6.9	19.32
13. CH.D.	33	3.84	10.75	33. Y.P.	20	10.4	29.12
14. R.D.	31	7.2	20.16	34. S.P.	20	8.97	25.11
15. F.D.	23	3.3	9.24	35. B.P.	28	3.12	8.73
16. M.D.	19	4.8	13.44	36. B.P.	18	7.5	21
17. K.DS.	29	11.5	32.2	37. JL.R.	24	8.84	24.75
18. S.E.	20	5.88	16.46	38. L.R.	38	6.05	16.94
19. J.F.	36	4.65	13.02	39. C.R.	20	5.32	14.89
20. F.G.	24	3.9	10.92	40. B.S.	28	4.7	13.16

NOM	AGE	17 OH CS mg/24 h	17 OH CS μ moles / 24 h	NOM	AGE	17 OH CS mg/24 h	17 OH CS μ moles / 24 h
41. CL.S.	40	4.87	13.63	49. M.C.	42	4.8	13.44
42. P.S.	18	2.7	7.56	50. M.C.	46	7.1	19.88
43. J.S.	25	5.84	16.35	51. P.L.	52	5.4	15.12
44. CH.V.	29	8.25	23.1	52. J.M.	48	9.5	26.6
45. B.V.	36	6.63	18.56	53. J.PB.	53	2.8	7.84
46. G.T.	22	7.01	19.62	54. D.R.	46	3.38	9.46
47. R.A.	60	3.1	8.68	55. C.V.	48	9.69	27.10
48. A.B.	55	8.2	22.96				

La répartition des résultats en trois classes chez les 55 malades étudiés est donnée par le tableau suivant :

17 OH CS urinaires	< 4 mg/24 h < 11.2 μmol	4 - 8 mg/24 h 11.2-22.4 μmol	> 8 mg/24 h > 22.4 μmol
Age 18 - 40 ans 46 cas	10 cas 21,7 %	24 cas 52,1 %	12 cas 26,08 %
Age > 40 ans 9 cas	3 cas 33,3 %	3 cas 33,3 %	3 cas 33,3 %

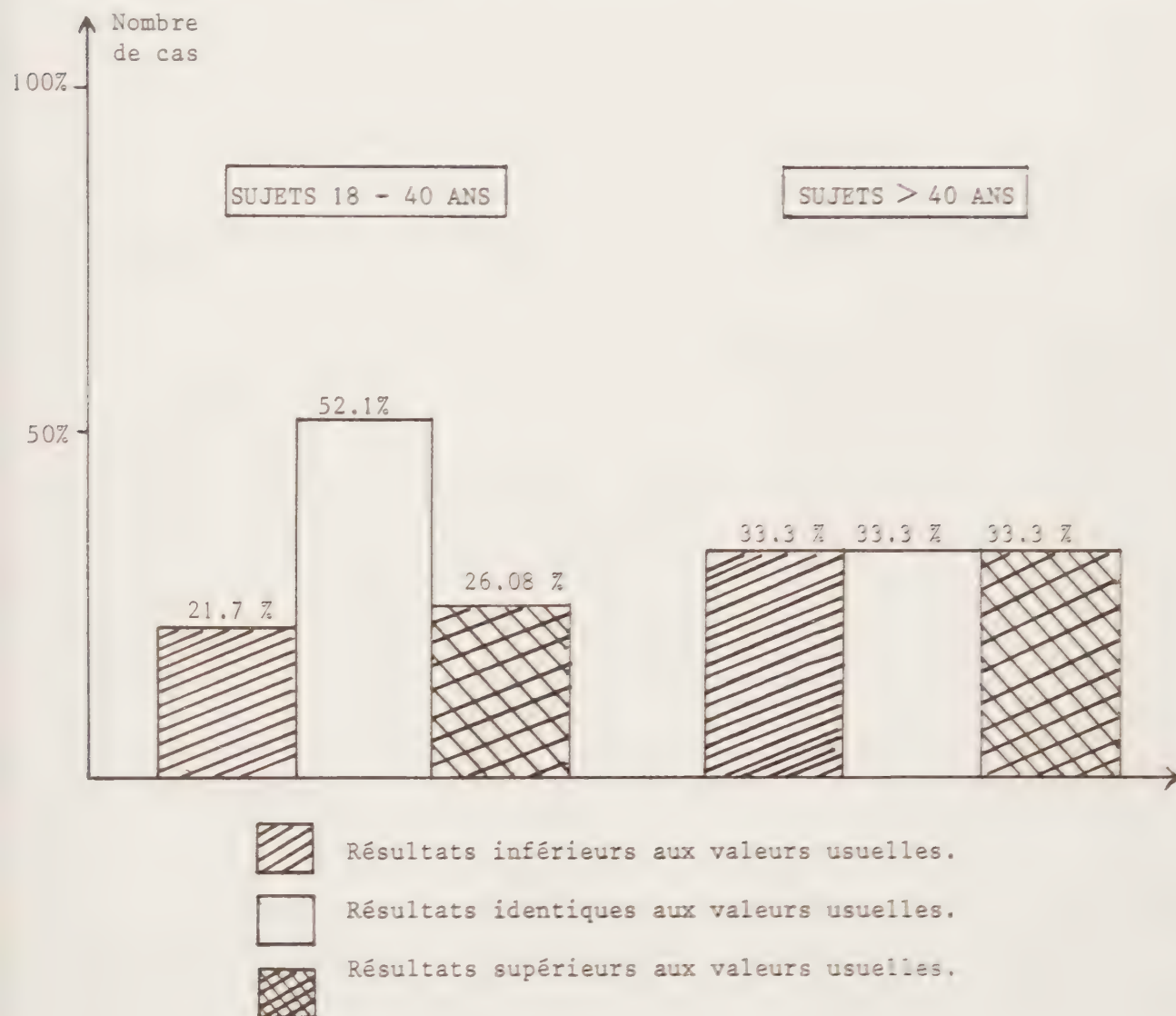
La distribution des valeurs trouvées en fonction de l'âge est présentée dans le diagramme suivant :



- Répartition des résultats des 17 OH CS urinaires en fonction de l'âge.

Les trois catégories de résultats sont rassemblées dans le diagramme

suivant :



Interprétation :

Il ressort de nos résultats que :

- . 42,7 % des malades hospitalisés ont une excrétion de 17 OH CS normale.
- . 27,5 % des malades présentent une excrétion journalière de 17 OH CS inférieure aux valeurs usuelles ; ils se répartissent de façon homogène dans les tranches d'âge :

21,4 % des malades ayant 18 - 20 ans

23,8 % des malades ayant 20 - 30 ans

18,8 % des malades ayant 30 - 40 ans

20 % des malades ayant 40 - 50 ans.

Certains auteurs pensent qu'il existe une insuffisance hypophyso-surrénalienne chez les sujets paraplégiques (98) qui se traduit par une élimination journalière de 17 OH CS inférieure à la normale.

. 29,69 % des malades possèdent une excrétion de 17 OH CS supérieure aux valeurs de référence :

21,4 % des malades ayant 18 - 20 ans

33,3 % des malades ayant 20 - 30 ans

18,18 % des malades ayant 30 - 40 ans

40 % des malades ayant 40 - 50 ans.

Que peut-on conclure de ces résultats ?

.....

La sécrétion du Cortisol jugée d'après l'excrétion des 17 OH CS urinaires est normale chez près de la moitié des sujets paraplégiques et ceci bien que ces sujets alités depuis longtemps dussent présenter une excrétion de 17 OH CS inférieure de 10 à 20 % aux valeurs usuelles.

D'autre part, les taux élevés de 17 OH CS sont à corrélérer avec les valeurs élevées des 17 CS obtenues chez 40 % des malades jeunes, caractérisées par une augmentation des 11 oxy 17 CS d'origine corticosurrénalienne. Ces résultats semblent confirmer une augmentation de l'activité cortico surrénalienne chez un certain nombre de ces malades : phénomène d'adaptation, réponse au stress. Cette hypothèse nécessiterait une investigation complémentaire qui n'a pas été réalisée ; mesure du cortisol plasmatique, du taux de sécrétion du Cortisol.

Par ailleurs, on a pu mettre en évidence dans notre laboratoire un déficit de la biosynthèse de la transferrine chez les sujets paraplégiques ; il est possible que d'autres protéines synthétisées dans l'hépatocyte et notamment la transcortine, voir leur synthèse également diminuée. Un abaissement du taux de la

transcortine circulante pourrait avoir pour conséquence une augmentation de la clearance métabolique du cortisol et une augmentation de l'excrétion des métabolites urinaires.

2.3. Les stéroïdes sexuels plasmatiques.

2.3.1. Détermination de la testostérone dans le plasma.

Les dosages des stéroïdes sexuels plasmatiques testostérone, DHT, oestradio-17 β n'étaient qu'exceptionnellement pratiqués avant la mise en oeuvre des radio-immuno-dosages (138).

Les méthodes radio-immunologiques se distinguent des autres méthodologies par leur très grande sensibilité, la simplicité opératoire et leur rapidité : ils offrent la possibilité de doser des concentrations basses de stéroïdes plasmatiques ne pouvant être mesurées par d'autres méthodes ; ils permettent une réduction des prises d'essai de plasma et autorisent ainsi les dosages répétés chez l'homme (165).

A l'heure actuelle on dispose d'immun-sérums qui permettent d'évaluer par exemple la testostérone plasmatique chez l'homme ou chez la femme, mais également chez le nouveau-né et le jeune enfant dont la concentration en testostérone ne dépasse cependant pas 0.1 $\mu\text{g/l}$ de plasma (48). Toutefois, les immun-sérums ne présentent généralement pas une spécificité suffisante et nécessitent l'isolement préalable de la testostérone plasmatique.

2.3.2. Détermination de la dihydrotestostérone dans le plasma :

La dihydrotestostérone provient essentiellement de la conversion de testostérone au niveau des organes cibles. Une sécrétion testiculaire de DHT reste probable chez l'homme (202).

Ce stéroïde est évalué par radio-immuodosage.

Il doit être séparé de la testostérone par chromatographie préalable sur célite, Sephadex LH₂₀ ou tout autre support.

2.4. Détermination de l'oestradiol - 17 β dans le plasma :

La sécrétion testiculaire d'oestradiol - 17 β est bien prouvée (4 - 184)., mais il importe de savoir que la moitié de ce stéroïde produit chez l'homme est d'origine extra-gonadique. La seule méthode suffisamment sensible, spécifique et pratique pour déterminer cette hormone est la méthode radio-immunologique.

Afin de limiter la prise d'essai de sérum, nous avons mis au point une méthode de séparation de la testostérone, de la dihydrotestostérone et de l'oestradiol - 17 β qui permette de travailler sur un prélèvement de plasma de 2 ml en nous inspirant du protocole décrit par MAHOUDEAU et BRICAIRE (126).

2.5. Etude de la technique proposée :

Nous donnerons toutes les précisions sur la technique que nous avons utilisée après avoir rappelé le principe des radio-immunodosages.

2.5.1. Titre de la méthodologie :

Dosage radioimmunologique de la testostérone, de la dihydrotestostérone et de l'oestradiol plasmatique.

Nous avons retenu la méthode de dosage radio-immunologique de la testostérone plasmatique décrite par MAHOUDEAU et BRICAIRE (126) dont nous avons étendu le champ d'application au dosage de l'oestradiol - 17 β .

2.5.2. Introduction :

2.5.2.1. Objet :

Extraction simultanée, séparation des 3 stéroïdes sur colonne de célite et dosage RIA de chacun.

La méthode est facile à mettre en oeuvre et permet de mesurer des concentrations plasmatiques minimales des 3 hormones.

2.5.2.2. Prélèvement :

Le sang est prélevé sur héparine, centrifugé aussi rapidement que possible, le plasma est séparé afin d'éviter une fixation des stéroïdes sur les cellules sanguines. Le plasma peut alors être congelé avant dosage.

2.5.3. Principe de la méthode :

2.5.3.1. Description :

Décrit initialement par BERTSON et YALOW en 1959 à propos de l'insuline, le principe de la méthode radio-immunologique sera rappelé ici en prenant pour exemple une hormone (212).

L'antigénicité d'une hormone ou d'un antigène (Ag) suscite la formation d'anticorps antihormone (Ac). L'interaction de l'hormone et de l'anticorps conduit à la formation d'un complexe (Ag - Ac).

Aux faibles concentrations d'Ag et d'Ac utilisées en radio-immunologie, le complexe Ag - Ac est soluble. L'anticorps est présent en quantité insuffisante pour lier toute l'hormone présente dans le milieu.

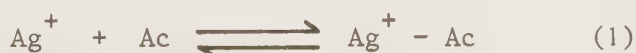
Le principe du dosage repose sur la compétition entre l'antigène marqué par un isotope (Ag^+) et le même antigène non marqué (Ag) ou froid vis-à-vis de leur anticorps spécifique.

A la spécificité de la réaction Ag - Ac, vient ainsi s'ajouter la haute sensibilité de détection de la radio-activité.

2.5.3.2. Réactions :

L'application de ce principe nécessite 3 opérations :

1) Marquer l'antigène au moyen d'un isotope : (^3H) pour quantifier la réaction Ag - Ac :



Cette réaction réversible aboutit à un équilibre entre les formes libres (Ag^+) et liée ($Ag^+ - Ac$) de l'antigène marqué. (Ag^+ est couramment dénommée F^+ ou free ; $Ag^+ - Ac$ est appelée B^+ ou bound).

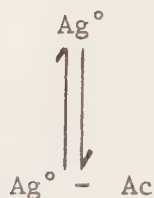
2) Introduire dans le système précédent l'Ag non marqué (Ag^0) qui va entrer en compétition avec l' Ag^+ et réagir avec l'Ac :



Ainsi, lorsqu'une quantité variable de l'antigène non radio-actif se trouve dans le milieu réactionnel $Ag^+ - Ac$, il se produit une compétition parfaite entre les deux formes de l'antigène telle que la définissent les formules suivantes :



+



Les quantités d' Ag^+ et d'Ac étant par principe constantes, toute adjonction d' Ag^0 entraîne une réduction de la quantité d' Ag^+ fixé à l'anticorps et une augmentation de la quantité d' Ag^+ libre dans le milieu réactionnel. Autrement dit, la proportion d'antigène marqué lié à l'anticorps (B^+) et celle de l'hormone marquée libre (F^+) sont directement fonction de la quantité de l'antigène non marqué présent dans le milieu.

Si l'on regarde la réaction (4), on voit que grâce à la radio-activité, on pourra mesurer très précisément Ag^+ et $Ag^+ - Ac$.

Mais dans le tube de réaction coexistent en réalité les radio-activités de F^+ et de B^+ . Il est donc nécessaire de séparer de façon parfaite ces deux formes de l'hormone marquée.

3) Réaliser la courbe d'étalonnage : pour évaluer la teneur d'un échantillon en produit à doser, il suffit de comparer l'effet d'inhibition ou de compétition que détermine cette substance sur l'équilibre $\text{Ag}^+ - \text{Ac}$ (équation 3) par rapport aux effets de quantités connues de la même substance en Ag° .

On voit sur la figure (3) que des quantités croissantes d' Ag° produisent une décroissance progressive de la radioactivité liée à l'Ac, c'est à dire de B^+ . De façon proportionnelle, F^+ s'accroît :

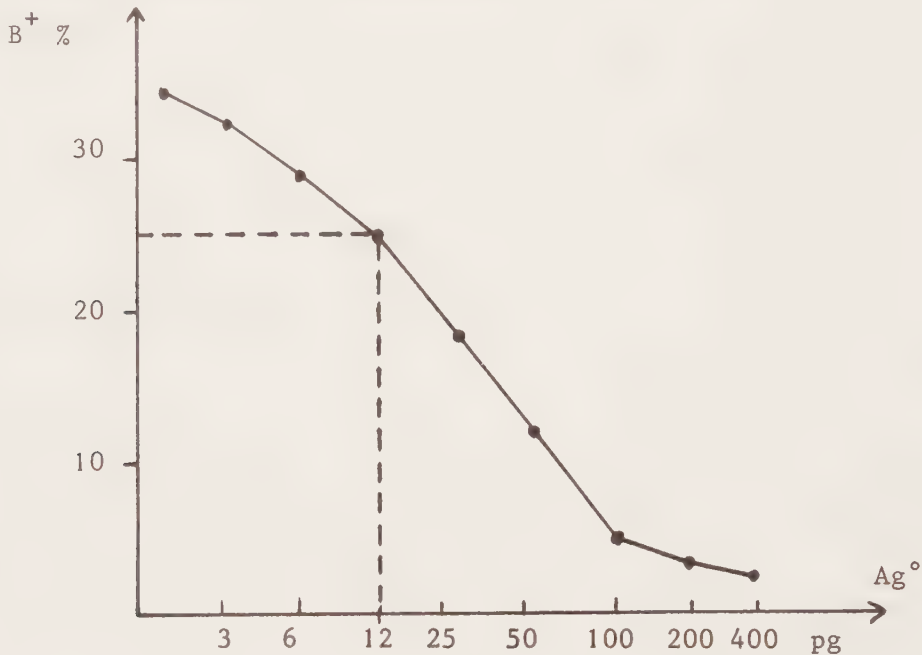


FIGURE 3 : Courbe standard :

- a) la réaction $\text{Ag}^+ - \text{Ac}$ donne un B^+ égal à 34 %
- b) des quantités croissantes de Ag° diminuent B^+
- c) si l'on obtient dans le dosage d'un échantillon inconnu un B^+ de 26 % , on lit sur la courbe 12 pg d' Ag° .

Pour un échantillon inconnu, il suffit donc (après que le milieu réactionnel ait atteint l'équilibre) de mesurer B^+ et F^+ ou les deux.

En reportant la valeur obtenue sur la courbe standard établie dans les mêmes conditions de réaction, on déduit sur l'abscisse la concentration de la substance étudiée dans le milieu biologique.

2.5.4. Matériel et réactifs :

A. Extraction :

.....

- tubes de 15 ml bouchés versilic
- testostérone 3 H - solution éthanolique diluée de titre voisin de 8000 cpm/ml
- dihydrotestostérone 3 H - solution éthanolique diluée de titre voisin de 8000 cpm/ml
- oestradiol - 17 β - solution éthanolique diluée de titre voisin de 8000 cpm/ml
- solvant d'extraction : iso octane/acétate d'éthyle 70-30 (V/V) Merck
- sulfate de sodium anhydre - Prolabo

B. Chromatographie sur célite :

.....

- Célite 545 Prolabo :

La célite est lavée avec de l'acide chlorhydrique pur, dans un becher de 500 ml, mettre environ 200 g de célite. Remplir avec de l'acide chlorhydrique et agiter à l'agitateur magnétique 2 heures.

Rincer à l'eau distillée par décantation jusqu'à ce que le pH des eaux de lavage soit de 4,5. Laver une fois à l'éthanol et une fois au chloroforme.

Activer par chauffage à 800° C pendant 18 heures au four à moufle.

- Colonnes de verre de 0,6 cm sur 20 cm de hauteur.

- Elution :

Heptane - Merck

Benzène - Merck

Mélange Heptane/benzène (95/5)

Iso octane - Merck

Mélange iso octane/Acétate d'éthyle (9/1).

C. Dosage radio immunologique :

- Tampon phosphate de sodium :

phosphate disodique anhydre Prolabo	7,1 g
phosphate monosodique anhydre Prolabo	6 g
Eau distillée qsp	1000 ml
Ajuster le pH à 7,4	

- Tampon phosphate de sodium - lysozyme

Ajouter au tampon précédent 1 mg/ml de lysozyme (Sigma L. 6876).

Le lysozyme sert à empêcher l'anticorps à se fixer sur la paroi des tubes.

Solution de testostérone 3 H (46 Ci/mM)

Solution diluée voisine de 8000 cpm/0,1 ml dans l'éthanol absolu.

. Solution de testostérone froide

Testostérone Roussel.

a) Solution mère : 10 mg de testostérone ou 354 μ mol par litre d'alcool absolu.

b) Solution étalon A : 10 ng/ml ou 35 nmol de testostérone dans l'alcool absolu.

Faire deux dilutions successives au 1/100e de la solution mère dans l'alcool absolu.

c) Solution étalon B : 1 ng/ml
Diluer au 1/10e la solution étalon A.

Solution de dihydrotestostérone 3 H (30 Ci/mM)

Solution diluée voisine de 8000 cpm/0.1 dans l'éthanol absolu.

. Solution de dihydrotestostérone froide
dihydrotestostérone Roussel.

a) Solution mère : 10 mg de dihydrotestostérone ou 352 μmol par litre d'alcool absolu

b) Solution étalon A : 10 ng/ml ou 35 nmol

Faire deux dilutions successives au 1/100 e de la solution mère dans l'alcool absolu.

c) Solution étalon B : 1 ng/ml.

Diluer au 1/10e de la solution étalon A.

Solution d'oestradiol 3 H (44 Ci/mM).

Solution diluée voisine de 8000 cpm/0.1 ml dans l'éthanol absolu

- Solution d'oestradiol froid
Oestradiol Roussel.

a) Solution mère : 10 mg d'oestradiol-17 β ou 357 μmol par litre d'alcool absolu.

b) Solution étalon A : 10 ng/ml ou 35.7 nmol

Faire deux dilutions successives au 1/100e de la solution mère dans l'alcool absolu.

c) Solution étalon B : 1 ng/ml

Diluer au 1/10e de la solution étalon A.

Solution d'antisérum :

Utiliser soit l'antisérum du commerce (NEN), soit l'antisérum préparé au laboratoire, après avoir titré son activité.

Détermination du titre de l'antisérum :

L'antisérum du commerce présenté sous forme lyophilisé sera reconstitué selon les indications du fabricant, puis dilué dans le tampon phosphate - lysozyme au 1/2 et au 1/4.

Faire un dosage en l'absence de testostérone froide correspondant au point zéro de la gamme avec 0,3 ml de chaque dilution. La dilution à choisir est celle pour laquelle le pourcentage de liaison est le plus voisin de 50 %.

L'antisérum de lapin préparé au laboratoire sera testé de la même façon, dilué dans le tampon phosphate - lysozyme et amené au titre désiré.

Suspension de charbon - dextran :

160 mg de charbon Norit A (Sigma N 6502)

100 mg de dextran T 70 (Pharmacia Upsala)

50 ml de tampon phosphate de sodium.

Dosage de la radio-activité :

Réactif scintillant :	6 g	PPO
	0,2 g	POPOP
	2 litres	Toluène
	1 litre	Triton x 100

2.5.5. Appareillage :

Spectromètre à scintillation liquide Packard. Tri carb modèle 2405.

2.5.6. Mode opératoire :

2.5.6.1. Extraction :

Afin de calculer le rendement on introduit respectivement dans 3 tubes de 15 ml une dose traçeuse de chacun des stéroïdes radio-actifs :

0,1 ml de testostérone 3 H (800 cpm environ)

0,1 ml de dihydrotestostérone 3 H (800 cpm environ)

0,1 ml d'oestradiol - 17 β (800 cpm environ).

On évapore sous azote puis on ajoute 2 ml de plasma d'homme ou 3 ml de plasma de femme, on extrait l'échantillon par 5 ml de mélange iso octane - acétate d'éthyle (70/30).

Agiter manuellement une minute, soutirer la phase aqueuse. Laver la phase organique avec 1 ml d'eau bi-distillée.

Soutirer la phase aqueuse.

Ajouter environ 300 mg de sulfate de sodium anhydre ; séparer la phase organique et l'évaporer en totalité sous azote.

Reprendre le résidu sec par 2 ml de mélange heptane/benzène (95/5).

Boucher les tubes et laisser au bain marie 60° C pendant une heure. L'extrait est ensuite soumis à une chromatographie sur colonne de célite.

2.5.6.2. Chromatographie sur célite 545 :

Prendre 0,5 g de célite activée dans un tube de 15 ml bouchon versilic. Ajouter 0,25 ml de formamide - Merck - et agiter à l'agitateur horizontal.

Disposer au fond de la colonne un tampon de laine de verre, puis introduire le mélange célite - formamide en s'aidant du vide.

Chaque colonne remplie de célite est lavée avec 3 ml d'heptane/benzène (95/5).

L'extrait plasmatique contenu dans 2 ml de solvant est déposé sur la colonne.

La colonne est éluée successivement par :

- 2 ml d'heptane/benzène (95/5) (V/V)
- 5 ml d'heptane/benzène (95/5) (V/V) → Dihydrotestostérone
- 5 ml d'heptane/benzène (95/5)
- 1 ml de benzène
- 2 ml de benzène → Testostérone
- 13 ml d'iso octane/acétate d'éthyle (9/1) → Oestradiol

Les autres fractions qui ne contiennent pas les stéroïdes sont rejetées.

2.5.6.3. Dosage radio immunologique :

. Testostérone :

Pour les femmes (3 ml de plasma) : prendre deux fractions de 0,5 ml de l'éluat dans deux tubes à fond conique.

Pour les hommes (2 ml de plasma) : prendre deux fractions de 0,1 ml d'éluat dans deux tubes à fond conique.

Traiter de la façon suivante :

	Gamme d'étalonnage										Extrait à doser
	T	B	0	1	2	3	4	5	6	7	
Solution Testostérone 3 H (ml)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Solution Etalon A (10 ng/ml)	-	-	-	-	-	-	0.002	0.005	0.1	0.2	-
Solution Etalon B (1 ng/ml)	-	-	-	0.002	0.005	0.1	-	-	-	-	-
Extrait plasmatique	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5 ou 0.1

On évapore à sec sous azote ; puis on ajoute : le tampon et l'anti-sérum en respectant les indications portées dans le tableau suivant :

┌ Gamme d'étalonnage ┐

	T	B	0	1	2	3	4	5	6	7	Extrait à doser
Tampon - lysozyme	0.8	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Solution - antisérum	-	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Mélanger ; laisser une nuit à 4° C.

La suspension charbon - dextran est homogénéisée 1/2 heure à 4° C
à l'agitateur magnétique, puis distribuée dans les tubes.

Charbon - dextran	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
----------------------	---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Maintenir tous les tubes 10' à 4° C.

Centrifuger 5' à 3500 tours/minutes dans la centrifugeuse réfrigérée
MSE 18 ; séparer le surnageant.

- Mesure de la radio activité :

Mesurer la radioactivité totale du surnageant dans une fiole de comptage
en présence de 10 ml de réactif scintillant.

. Dihydrotestostérone :
.....

Prendre 2 fractions de 2 ml d'éluat et conduire le dosage en double
Traiter comme pour le dosage de la testostérone en utilisant de la DHT 3 H et de
la DHT froide et en utilisant le même antisérum.

. Oestradiol - 17 β :
.....

Prendre une fraction de 8 ml d'éluat.

Traiter comme précédemment en utilisant de l'oestradiol - 17 β 3 H
et de l'oestradiol froid et en utilisant l'antisérum anti-oestradiol.

2.5.6.4. Mesure du rendement :

Mesurer la radioactivité sur 1 ml de l'éluat benzénique contenant la testostérone et sur 1 ml de mélange heptane/benzène contenant la DHT; et enfin sur 5 ml de l'éluat contenant l'oestradiol - 17 β .

Mesurer également la dose traçeuse rajoutée au départ de chacun des trois stéroïdes radioactifs estimée à 800 cpm/0,1 ml.

$$\text{Rendement testostérone} = \frac{\text{Radioactivité rajoutée}}{\text{Radioactivité trouvée} \times 2}$$

$$\text{Rendement dihydrotestostérone} = \frac{\text{Radioactivité rajoutée}}{\text{Radioactivité trouvée} \times 5}$$

$$\text{Rendement oestradiol - 17 } \beta = \frac{\text{Radioactivité rajoutée}}{\text{Radioactivité trouvée} \times 13/5}$$

La valeur moyenne des rendements après l'étape chromatographique pour chacun des 3 stéroïdes établie à partir de 20 dosages est donnée dans le tableau suivant :

	TESTOSTERONE	DIHYDROTESTOSTERONE	OESTRADIOL
1	68.3	72.6	55.7
2	69.2	63.01	71.9
3	83.7	65.8	59.3
4	66.4	76.3	62.07
5	70.7	82.8	69.1
6	71.4	61.8	59.2
7	65.7	79.4	61.5
8	67.6	74.1	64.5
9	60.3	67.5	67.9
11	68.4	58.9	60.5
12	61.8	70.3	67.3
13	72.6	64.9	60.5
14	76.3	60.2	58.9
15	82.8	62.2	64.9
16	58.7	64.3	55.7
17	62.1	60.8	59.8
18	73.3	64.2	62.9
19	60.6	70.4	61.09
20	57.2	68.3	63.5
MOYENNES	68.10 ± 7,28	67,71 ± 6,58	62,66 ± 4,35

2.5.6.5. Calculs :

Faire la moyenne des résultats obtenus pour chaque point de la gamme de testostérone, dihydrotestostérone et d'oestradiol - 17 β . Tracer la courbe d'étalonnage et lire la concentration correspondante de l'extrait plasmatique (Fig. 4, 5 et 6).

Plasma d'homme :

$$\text{Testostérone : } \frac{x \text{ ng} \times 2 \times 100}{0.1 \times 2} \times \text{Rendement} = X \text{ ng/100 ml}$$

$$\div 28.57 = n \text{ mol/l}$$

$$\text{Dihydrotestostérone : } \frac{x \text{ ng} \times 5 \times 100}{2 \times 2} \times \text{Rendement} = X \text{ ng/100 ml}$$

$$\div 28.37 = n \text{ mol/l}$$

$$\text{Oestradiol - } 17 \beta \text{ : } \frac{x \text{ ng} \times 13 \times 100}{8 \times 2} \times \text{Rendement} = X \text{ ng/100 ml}$$

$$\div 27.23 = n \text{ mol/l}$$

Plasma de femme :

$$\text{Testostérone : } \frac{x \text{ ng} \times 2 \times 100}{0.5 \times 3} \times \text{Rendement} = X \text{ ng/100 ml}$$

$$\div 28.57 = n \text{ mol/l}$$

$$\text{Dihydrotestostérone : } \frac{x \text{ ng} \times 5 \times 100}{2 \times 3} \times \text{Rendement} = X \text{ ng/100 ml}$$

$$\div 28.37 = n \text{ mol/l}$$

$$\text{Oestradiol - } 17 \beta \text{ : } \frac{x \text{ ng} \times 13 \times 100}{8 \times 3} \times \text{Rendement} = X \text{ ng/100 ml}$$

$$\div 27.23 = n \text{ mol/l}$$

FIGURE 4 : Courbe d'étalonnage obtenue pour la testostérone.

Abcisse : testostérone non radioactive ajoutée.

Ordonnée : $B/B_0 \times 100$ où :

B = cpm de testostérone liée dans chaque tube

B_0 = cpm de testostérone liée dans les tubes ne contenant que le traceur.

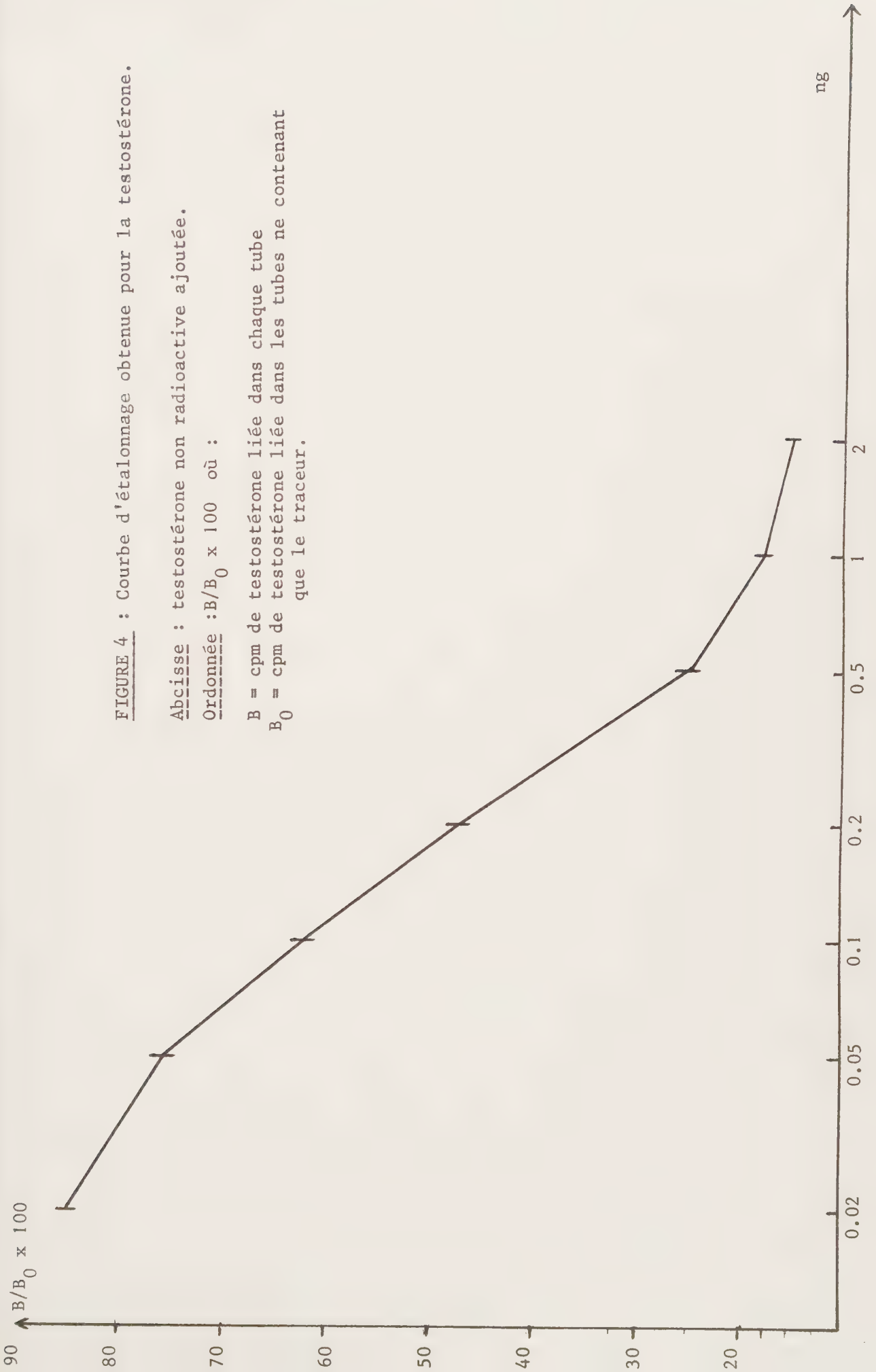


FIGURE 5 : Courbe d'étalonnage obtenue pour la dihydrotestostérone.

Abcisse = dihydrotestostérone non radioactive ajoutée.

Ordonnée : $B/B_0 \times 100$ ou :

B = cpm de DHT liée dans chaque tube

B_0 = cpm de DHT liée dans les tubes ne contenant que le traceur.

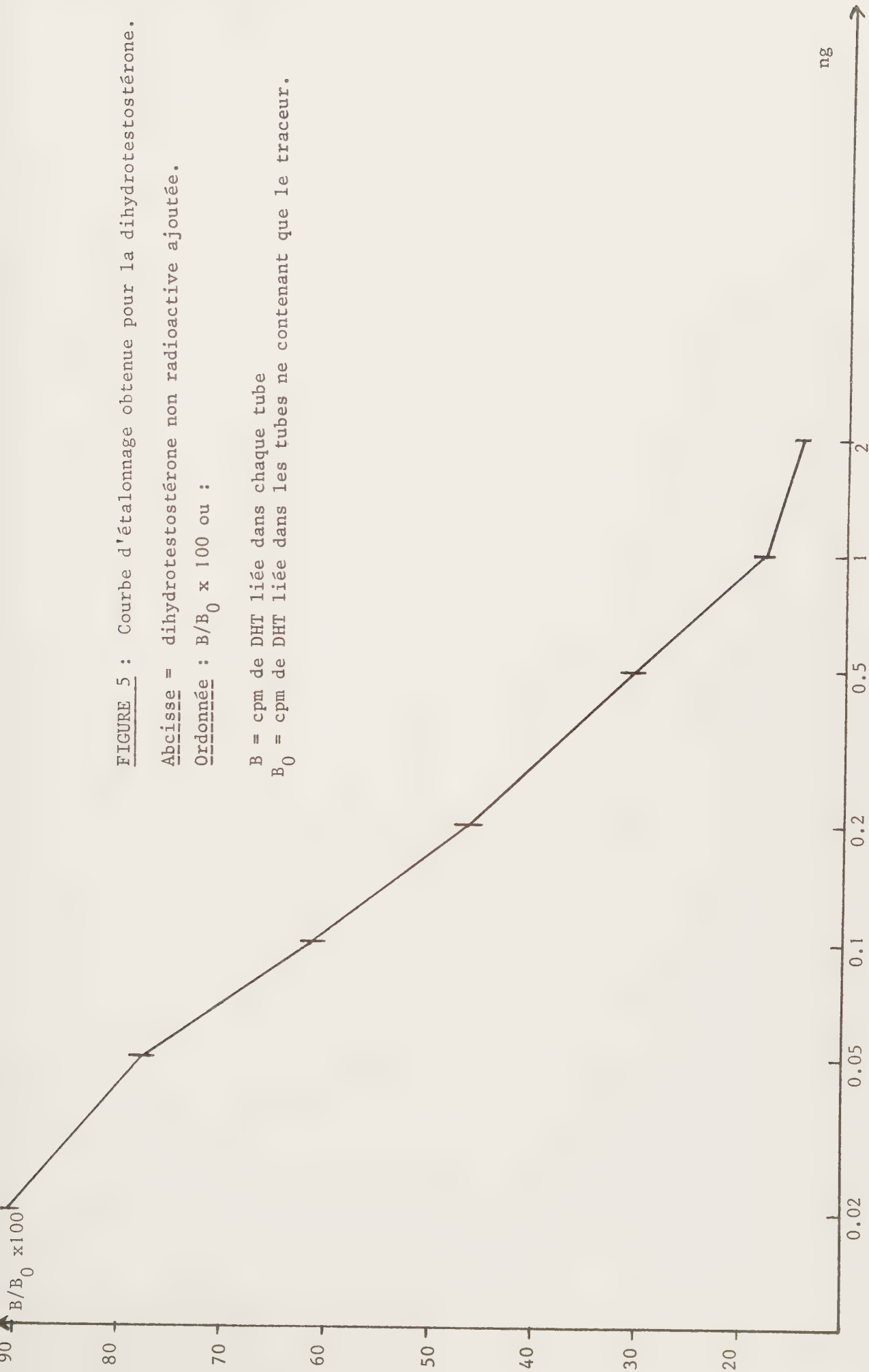


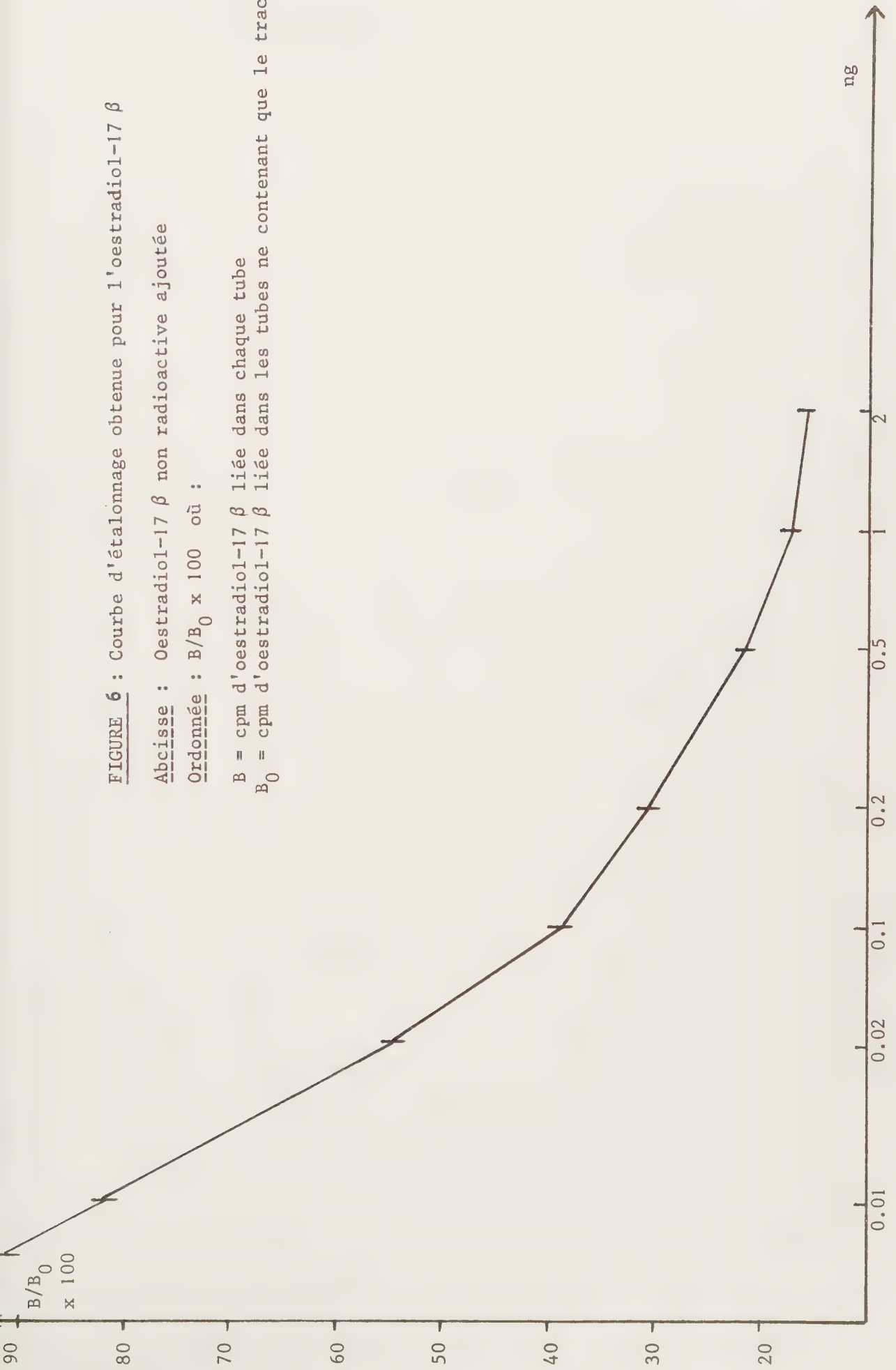
FIGURE 6 : Courbe d'étalonnage obtenue pour l'oestradiol-17 β

Abcisse : Oestradiol-17 β non radioactive ajoutée

Ordonnée : $B/B_0 \times 100$ où :

B = cpm d'oestradiol-17 β liée dans chaque tube

B_0 = cpm d'oestradiol-17 β liée dans les tubes ne contenant que le traceur.



2.5.7. Evaluation des critères de qualité de la méthode :

2.5.7.1. Essai à blanc :

Le blanc, ou quantité apparente d'hormone trouvée dans un échantillon qui en fait n'en contient pas, a été réduit à un taux négligeable. Le nombre de cpm moyen des tubes du blanc doit être inférieur au nombre de cpm moyen du tube étalon 1 dans la méthodologie suivie.

2.5.7.2. Spécificité :

L'anticorps (NEN) utilisé dans la technique lie la testostérone et la dihydrotestostérone. Les autres stéroïdes ont des réactions croisées minimales. Tableau 3.

STEROIDE	% de REACTION CROISEE pour $B/B_0 = 0.5$
Testosterone	100 %
Dihydrotestostérone	100 %
5 β androstane 3 β , 17 β diol	3,1 %
5 α androstane 3 α , 17 β diol	1,3 %
Androstène dione	1,1 %
Androstanedione	0,6 %
Progestérone	0,4 %
D H A	0,07 %
Oestrogènes	< 0,05 %

TABLEAU 3 : Réaction croisée des différents stéroïdes
avec l'AC antitestostérone (Document NEN)

L'étape chromatographique (Fig.7) sépare parfaitement la dihydrotostérone de la testostérone.

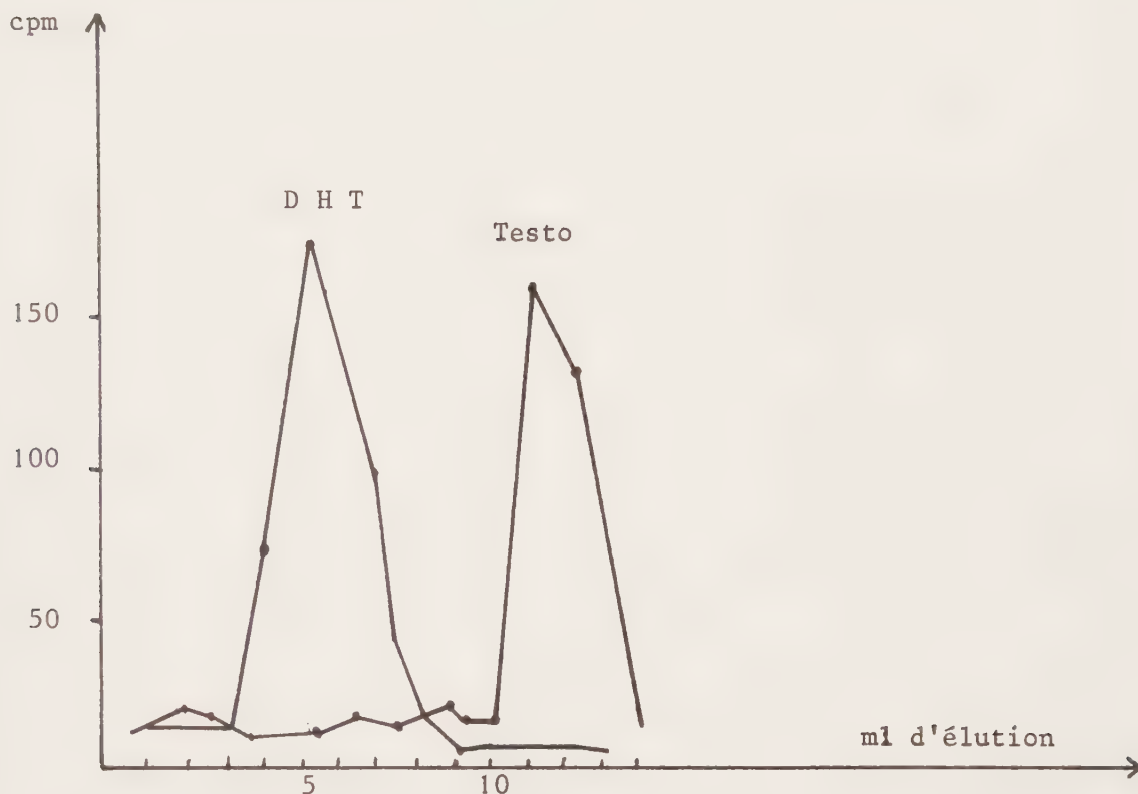


FIGURE 7 : Les 5α - androstane diols (3α et 3β) ne sont pas séparés par la colonne de célite. Mais leur taux plasmatique bas et leur faible liaison à l'anticorps en font des contaminants que nous considérons comme négligeables.

L'anticorps (NEN) qui lie l'oestradiol peut lier également l'oestrone (Tableau 4).

STEROÏDE	% de REACTION CROISEE pour $B/B_0 = 0.5$
Oestradiol - 17β	100 %
Oestrone	50 %
Oestriol	5 %
Androstenedione	< 0.05 %
Corticostérone	< 0.01 %
Testostérone	< 0.01 %

TABEAU 4 : Réaction croisée des différents stéroïdes avec l'Ac anti oestradiol - 17β (Document NEN)

Dans notre système chromatographique, l'oestrone passe dans les premières fractions des éluats comme le montre le tableau suivant :

		RADIOACTIVITE TOTALE	
		Essai 1	Essai 2
		Oe ₁ 3 H : 4754 cpm	Oe ₁ 3 H : 4361 cpm
Radio activité trouvée dans l'éluat	Fraction (1)	76 cpm	83 cpm
	Fraction (2)	3202 cpm	3186 cpm
	Fraction (3)	86 cpm	78 cpm
	Fraction (4)	1164 cpm	872 cpm

On constate donc que l'Oe₁ 3 H passe presque'exclusivement dans les 4 premières fractions de la colonne et par conséquent ne cause aucune interaction pour le dosage radio immunologique de l'oestradiol - 17 β qu'on récupère dans la 6ème fraction d'élution.

2.5.7.3. Exactitude :
.....

L'exactitude ou la "justesse" a été appréciée par la mesure de la récupération de quantités de testostérone froide de 0.5 ng et de 1 ng ajoutées à des échantillons de plasma de 0.5 ml dont la teneur en testostérone avait été préalablement déterminée.

Les résultats sont consignés sur le tableau suivant, ils sont évalués avec une erreur moyenne de $\pm$ 10,13 pour cent.

- En rajoutant 0,5 ng/0.5 ml de plasma :

Taux de base ng/100 ml nmol/l		Taux trouvé après addition ng/100ml nmol/l		Taux théorique ng/100 ml nmol/l		Variation pr cent
213	7.45	302	10.57	313	10.95	- 5
201	7.03	322	11.27	301	10.53	+ 10
198	6.93	286	10.01	298	10.43	- 6
226	7.31	298	10.43	326	11.41	- 12
- En rajoutant 1 ng/0.5 ml de plasma						
215	7.52	391	13.68	415	14.52	- 11
221	7.73	440	15.40	421	14.73	+ 9
211	7.38	438	15.33	411	14.38	+ 13
209	7.31	378	13.23	378	13.23	- 5

10.13 ± 3.4

(D - S)

2.5.7.4. Reproductibilité :

La reproductibilité a été calculée à partir d'un pool de plasmas de femmes et d'hommes.

Les mesures ont été contrôlées, à plusieurs reprises.

- Résultat de la testostérone plasmatique du 29 Juillet 1976 :

1)	211 ng/100 ml	7.38 n mol/lml
2)	201 ng/100 ml	7.03 n mol/lml
3)	224 ng/100 ml	7.84 n mol/lml
4)	199 ng/100 ml	6.96 n mol/lml
5)	206 ng/100 ml	7.21 n mol/lml
6)	235 ng/100 ml	8.22 n mol/lml
7)	214 ng/100 ml	7.49 n mol/lml
8)	241 ng/100 ml	8.32 n mol/lml

- Résultat de la testostérone et de la DHT plasmatique du 6 Août 1976 :

TESTOSTERONE		DHT	
1) 215 ng/100 ml	7.52 n mol/lml	15 ng/100 ml	0.52 n mol/lml
2) 210 ng/100 ml	7.35 n mol/lml	13 NG/100 ml	0.45 n mol/lml
3) 205 ng/100 ml	7.17 n mol/lml	16 ng/100 ml	0.56 n mol/lml
4) 204 ng/100 ml	7.14 n mol/lml	15 ng/100 ml	0.52 n mol/lml
5) 213 ng/100 ml	7.45 n mol/lml	21 ng/100 ml	0.73 n mol/lml
6) 198 ng/100 ml	6.93 n mol/lml	22 ng/100 ml	0.77 n mol/lml
7) 195 ng/100 ml	6.82 n mol/lml	28 ng/100 ml	0.98 n mol/lml
8) 222 ng/100 ml	7.77 n mol/lml	14 ng/100 ml	0.49 n mol/lml
9) 201 ng/100 ml	7.03 n mol/lml	16 ng/100 ml	0.56 n mol/lml
10) 224 ng/100 ml	7.84 n mol/lml	19 ng/100 ml	0.66 n mol/lml
11) 203 ng/100 ml	7.10 n mol/lml	13 ng/100 ml	0.45 n mol/lml
12) 240 ng/100 ml	8.40 n mol/lml	22 ng/100 ml	0.77 n mol/lml

- Résultat de la testostérone et de la DHT plasmatique du 10 Août 1976 :

TESTOSTERONE		D H T	
1) 191 ng/100 ml	6.68 n mol/lml	18 ng/100 ml	0.63 n mol/lml
2) 240 ng/100 ml	8.40 n mol/lml	26 ng/100 ml	0.91 n mol/lml
3) 222 ng/100 ml	7.77 n mol/lml	13 ng/100 ml	0.45 n mol/lml
4) 209 ng/100 ml	7.31 n mol/lml	21 ng/100 ml	0.73 n mol/lml
5) 188 ng/100 ml	6.58 n mol/lml	17 ng/100 ml	0.59 n mol/lml
6) 200 ng/100 ml	7.00 n mol/lml	15 ng/100 ml	0.52 n mol/lml
7) 210 ng/100 ml	7.35 n mol/lml	19 ng/100 ml	0.66 n mol/lml
8) 237 ng/100 ml	8.29 n mol/lml	21 ng/100 ml	0.73 n mol/lml
9) 201 ng/100 ml	7.03 n mol/lml	23 ng/100 ml	0.80 n mol/lml
10) 213 ng/100 ml	7.45 n mol/lml	17 ng/100 ml	0.59 n mol/lml
11) 217 ng/100 ml	7.59 n mol/lml	23 ng/100 ml	0.80 n mol/lml
12) 200 ng/100 ml	7.00 n mol/lml	18 ng/100 ml	0.63 n mol/lml

MOYENNE	210,75 ± 14,41 ng/100 ml	18,54 ± 4,15 ng/100 ml
GENERALE	7,37 ± 0,50 n mol/lml	0,64 ± 0,14 n mol/lml

2.5.7.5. Effet de congélation décongélation successives : (Fig.8)

.....

A partir du même pool de plasmas, on a réalisé plusieurs essais de congélations décongélation successives pour vérifier l'incidence de ces traitements sur le titre en testostérone.

n mol/l
Testostérone

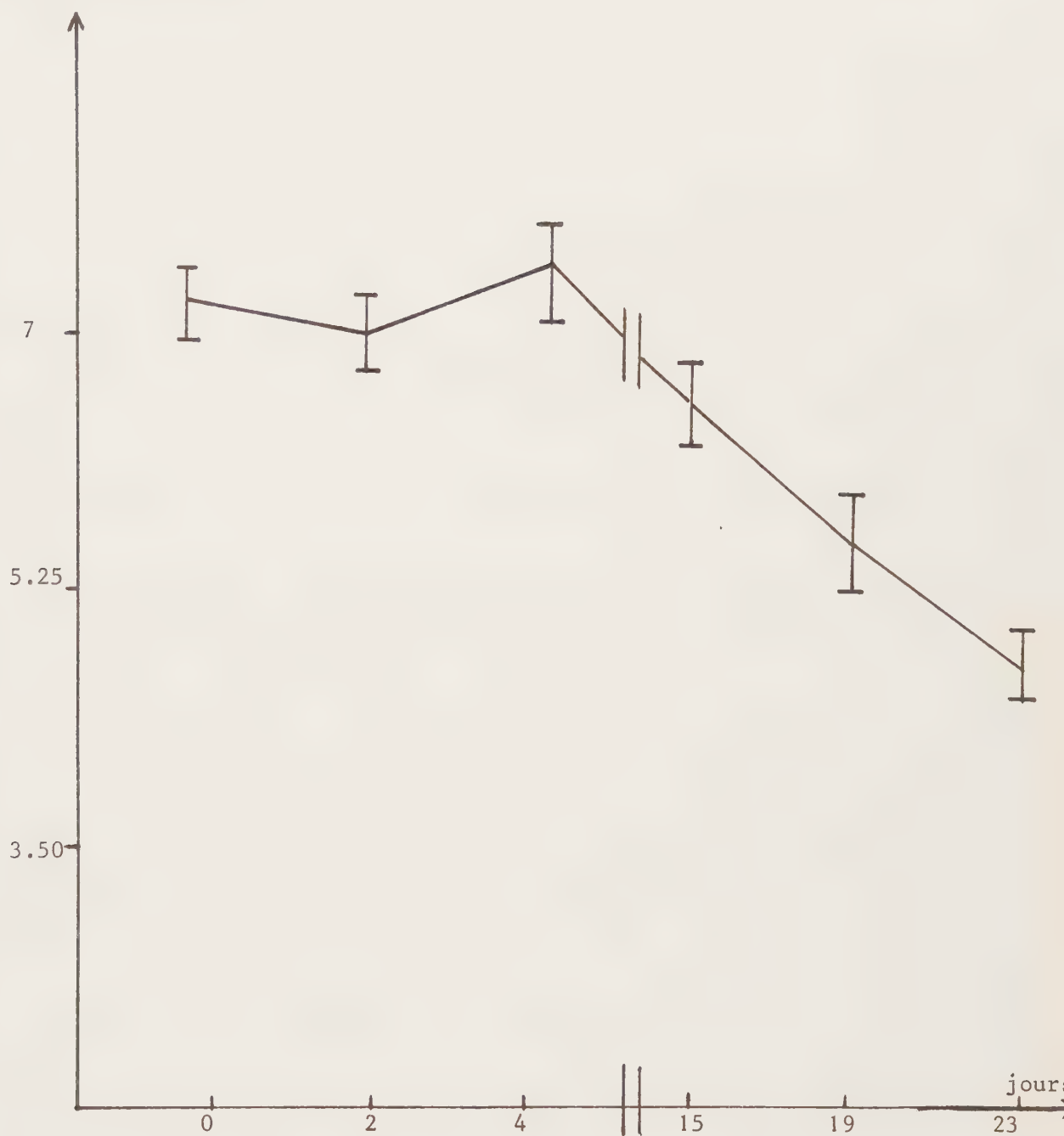


FIGURE 8 : Les dosages sont effectués à des intervalles de temps égaux.
Les résultats sont la moyenne de quatre déterminations.

2.5.8. Analyse de la méthode :

La technique a l'avantage d'être facile à mettre en oeuvre et d'exécution rapide.

La propreté de la verrerie, la qualité des solvants nous semblent les points fondamentaux pour surmonter l'effet du blanc.

La spécificité du dosage est bonne, en rapport avec celle de l'anticorps et avec l'efficacité de l'étape chromatographique qui sépare les trois hormones des stéroïdes présentant les réactions croisées les plus importantes.

La bonne reproductibilité de la méthode est clairement démontrée.

Le seuil de détection pour chaque stéroïde est tel que 2 ml de plasma d'homme et 3 ml de plasma de femme suffisent pour obtenir une mesure fiable au niveau de la courbe d'étalonnage.

L'exactitude a été étudiée et donne toute satisfaction.

La technique permet donc une évaluation rapide, fidèle et sensible des 3 stéroïdes sexuels plasmatiques, ce qui facilite l'exploration des sécrétions gonadiques tant chez l'homme que chez la femme.

2.5.9. Résultats chez les sujets normaux :

Des mesures de la testostérone, de la dihydrotestostérone et de l'oestradiol - 17β plasmatique ont été effectués sur 11 hommes et 13 femmes, tous exempts de pathologie endocrinienne connue. Les résultats sont donnés sur les tableaux 5 , 6.

I. H O M M E S

NOM	TESTOSTERONE		DIHYDROTESTOSTERONE		OESTRADIOL-17 β	
	ng/100 ml	n mol/l	ng/100 ml	n mol/l	ng/100 ml	n mol/l
B. JL	798	27.93	56	1.96	5	0.18
C. G.	1072	37.52	90	3.15	3.3	0.12
D. JL	1092	38.22	99	3.46	3.1	0.11
G. G.	989	34.61	107	3.74	3	0.11
H.P.	887	31.04	54	1.89	4	0.15
C. R.	422	14.77	91	3.18	6	0.22
S. G.	609	21.31	110	3.84	6.3	0.23
L. RP.	815	28.52	124	4.34	4.7	0.17
M. JF.	753	26.35	84	2.94	4.7	0.17
D. C.	901	31.53	87	3.04	5	0.18
H. P.	644	22.54	95	3.32	8	0.30

TABLEAU 5

Chez l'homme adulte :

- Testostérone : $816 \text{ ng/100 ml} \pm 194 = 28.56 \text{ n mol/l} \pm 6.79$

- Dihydrotestostérone : $90 \text{ ng/100 ml} \pm 19 = 3.15 \text{ n mol/l} \pm 0.66$

- Oestradiol-17 β : $4.8 \text{ ng/100 ml} \pm 1.4 = 0.17 \text{ n mol/l} \pm 0.05$

II. F E M M E S

NOM	TESTOSTERONE		DIHYDROTESTOSTERONE		OESTRADIOL - 17 β	
	ng/100 ml	n mol/l	ng/100ml	n mol/l	ng/100 ml	n mol/l
L. AM	19	0.66	14	0.49	9	0.33
D. J.	12	0.42	13	0.45	10	0.37
R. C.	21	0.73	23	0.80	5	0.18
P. R.	23	0.80	15	0.52	4	0.15
G. A.	28	0.98	16	0.56	8.6	0.32
G. MJ.	25	0.87	32	1.12	19	0.71
L. M.	19	0.66	14	0.49	12	0.45
A. A.	28	0.98	16	0.56	12	0.45
M. AM.	14	0.49	15	0.52	5	0.18
D. M.	45	1.75	15	0.52	3.4	0.12
R. AM.	29	1.01	21	0.73	9	0.33
M. C.	22	0.77	26	0.91	2.5	0.9
M. M.	30	1.05	38	1.3	6.7	0.25

TABLEAU 6

Chez la femme adulte :

- Testostérone : 24 ng/100 ml $\pm$ 8 = 0.84 n mol/l $\pm$ 0.28

- Dihydrotestostérone : 19 ng/100 ml $\pm$ 8.5 = 0.66 n mol/l $\pm$ 0.29

- Oestradiol-17 β : 7.2 ng/100 ml = 0,27 n mol/lml

(les valeurs normales en fonction du cycle nécessiteraient la pratique d'un plus grand nombre de prélèvements).

Nos résultats sont très voisins de ceux cités dans la littérature qui sont rassemblés dans les tableaux suivants 7 et 8.

	<u>ng/ml</u>	<u>nmol/l</u>
MESURE DE L'OESTRADIOL-17 β FORME PAR AROMATISATION		
Finkelstein, Forcheielli, Dorfmann (46)	1,0.... 9.8	3.5.... 34.3
DOUBLE DILUTION ISOTOPIQUE		
Riondel, Tait (166)	8.00 $\pm$ 2.5	28 $\pm$ 8.75
Rivarola, Migeon (167)	5.51 $\pm$ 1.51	19.2 $\pm$ 5.2
CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE		
Brownie, Vandermolen (19)	4.02 $\pm$ 1.2	14.07 $\pm$ 4.2
RADIOCOMPETITION PROTEIQUE EN PRESENCE DE SBG		
August et coll. (3)	6.25 $\pm$ 0.4	21.8 $\pm$ 1.4
Rosenfield (171)	5.33 $\pm$ 2.59	18.6 $\pm$ 9
Maeda (122)	2.73 $\pm$ 1.21	9.55 $\pm$ 4.2
Kato, Horton (100)	7.06 $\pm$ 1.87	24.7 $\pm$ 6.5
Mayes et Nugent (149)	6.80 $\pm$ 1.80	23.8 $\pm$ 6.3
Tremblay, Beitins (203)	5.15 $\pm$ 1.72	18 $\pm$ 6.02
RADIO IMMUNODOSAGE		
Ismail, Niswender, Midgley (85)	5.96 $\pm$ 2.02	20.8 $\pm$ 7.07
Furayama, Mayes, Nugent (53)	5.90 $\pm$ 1.49	20.65 $\pm$ 5.2
Mahoudeau, Bricaire (125)	8.25 $\pm$ 2.66	28.8 $\pm$ 9.31
Barbéria, Thorneycroft (6)	5.14 $\pm$ 1.19	17.9 $\pm$ 4.1
Grover, Swerdloff (64)	5.55 $\pm$ 1.31	19.4 $\pm$ 4.5

TABLEAU 7 : Valeurs usuelles de la testostérone plasmatique
déterminées chez l'homme adulte par différents auteurs.

5 α D H T

	ng/ml	n mol/l
DOUBLE DILUTION ISOTOPIQUE		
Saez, Morera, Bertrand (178)	0.56 $\pm$ 0.13	1.96 $\pm$ 0.46
RADIOCOMPETITION EN PRESENCE DE SBG		
Ito, Horton (86)	0.54 $\pm$ 0.19	1.89 $\pm$ 0.66
Tremblay, Beitins (203)	0.50 $\pm$ 0.14	1.75 $\pm$ 0.49
Gupta, Mc Cafferty (67)	0.647 $\pm$ 0.13	2.26 $\pm$ 0.45
RADIO IMMUNO DOSAGE		
Mohondeau, Bricaire (125)	0.72 $\pm$ 0.19	2.52 $\pm$ 0.66
Barberia, Thorneycroft (6)	0.47 $\pm$ 0.16	1.64 $\pm$ 0.56
Grover, Swerdloff (64)	0.63 $\pm$ 0.20	2.2 $\pm$ 0.7

OE₂ - 17 β

	ng/100 ml	n mol/l
RADIO IMMUNO DOSAGE		
Nahoul (144)	2 - 7	0.07 - 0.25
Mahoudeau, Bricaire	2 - 5	0.07 - 0.18
Plusieurs auteurs (137)	4	0.14

TABEAU 8 : Valeurs usuelles de la DHT et de l'OE₂ - 17 β plasmatiques déterminées chez l'homme adulte par différents auteurs.

Les résultats obtenus chez les sujets paraplégiques sont interprétés en fonction des valeurs usuelles que nous avons précédemment établies.

Testostérone 450 - 1000 ng/100 ml = 15.75 - 35 n mol/l

D H T 50 - 110 ng/100 ml = 1.75 - 3.85 n mol/l

Oestradiol-17 β 2 - 8 ng/100 ml = 0.07 - 0.29 n mol/l

2.6. Résultats des déterminations de la testostérone, dihydrotestostérone et oestradiol-17 β plasmatiques chez les malades paraplégiques.

1. La testostérone plasmatique : 57 malades.

NOM	AGE	Testostérone plasm.		NOM	AGE	Testostérone plasmat.	
		ng/100 ml	n mol/l			ng/100 ml	n mol/l
1. A.B.	19	776	27.16	18. C.D.	33	710	24.85
2. P.K.	20	599	20.96	19. M.D.	19	440	15.40
3. M.B.	33	947	33.14	20. J.DS.	29	790	27.65
4. A.B.	30	169	5.91	21. S.E.	20	365	12.77
5. R.B.	24	290	10.15	22. M.E.	27	507	17.74
6. P.B.	18	760	26.6	23. J.F.	36	632	22.12
7. A.G.	18	400	14	24. R.F.	26	902	31.57
8. J.L.B.	18	570	19.95	25. F.G.	24	470	16.45
9. R.C.	23	450	15.75	26. JCL.J	22	560	19.60
10. G.C.	30	404	14.14	27. A.K.	22	805	28.17
11. M.C.	38	580	20.30	28. P.L.	22	396	13.86
12. M.D.	37	400	14	29. D.M.	17	246	8.61
13. M.D.	35	720	25.2	30. F.M.	27	560	19.60
14. H.D.	39	101	3.53	31. A.M.	23	276	9.66
15. A.D.	38	380	13.3	32. J.M.	20	132	4.62
16. M.G.	23	486	17.01	33. J.M.	38	594	20.79
17. A.D.	24	617	21.59	34. C.M.	20	1330	46.55

NOM	AGE	Testostérone ng/100 ml	plasmatic. n mol/l	NOM	AGE	Testostérone ng/100 ml	plasmatic. n mol/l
35. Y.P.	20	277	9.6.	48. R.Z.	33	804	28.14
36. J.CP	28	600	21	49. R.A.	60	1060	37.10
37. M.P.	36	403	14.10	50. M.B.	54	400	14
38. B.P.	28	710	24.85	51. M.C.	42	260	9.10
39. B.P.	18	570	19.95	52. F.G.	43	264	9.24
40. A.Q.	21	328	11.48	53. P.L.	52	450	15.75
41. C.R.	20	600	21	54. J.M.	48	550	19.25
42. W.S.	22	245	8.57	55. J.PB.	53	650	22.75
43. CL.S.	40	384	13.44	56. M.T.	60	251	8.78
44. P.S.	16	480	16.80	57. K.J.	46	774	27.09
45. J.S.	25	683	23.90				
46. C.V.	23	288	10.08				
47. B.V.	36	940	32.90				

2. Dihydrotestostérone plasmatique : 25 malades

NOM	AGE	DHT plasmatique ng/100 ml	n mol/l	NOM	AGE	DHT plasmatique ng/100 ml	n mol/l
1. A.B.	19	43	1.50	14. J.M.	38	75	2.62
2. M.B.	33	79	2.76	15. Y.P.	20	49	2.62
3. A.B.	30	31	1.08	16. M.P.	36	71	2.48
4. R.C.	23	50	1.75	17. A.Q.	21	53	1.85
5. M.D.	37	42	1.47	18. W.S.	22	48	1.68
6. A.D.	24	38	1.33	19. C.V.	23	47	1.64
7. S.E.	20	37	1.29	20. B.V.	36	63	2.20
8. M.E.	27	69	2.41	21. M.B.	54	60	2.10
9. J.F.	36	83	2.90	22. F.G.	43	36	1.26
10. R.F.	26	81	2.83	23. P.L.	52	83	2.90
11. M.G.	23	59	2.06	24. M.T.	60	43	1.50
12. A.K.	22	78	2.73	25. J.K.	46	89	3.11
13. P.L.	22	34	1.19				

3. Oestradiol - 17 β plasmatique : 32 malades.

NOM	AGE	OE ₂ plasm. ng/100 ml	OE ₂ plasm. n mol/l	NOM	AGE	OE ₂ plasm. ng/100 ml	OE ₂ plasm. n mol/l
1. M.A.	24	2.7	0.09	17. A.K.	22	4.58	0.16
2. A.B.	19	2	0.07	18. P.L.	22	2.6	0.09
3. M.B.	33	3	0.11	19. A.M.	23	3.7	0.13
4. A.B.	30	1.6	0.05	20. J.M.	2.0	2.9	0.10
5. M.C.	38	3.1	0.11	21. J.M.	38	2.7	0.09
6. M.D.	37	4.1	0.15	22. Y.P.	20	1.7	0.06
7. H.D.	39	2.3	0.08	23. J.CP	28	4.07	0.14
8. A.D.	38	3.1	0.11	24. M.P.	36	3	0.11
9. A.D.	24	2.6	0.09	25. A.Q.	21	2.1	0.07
10. JDS	29	12.3	0.45	26. W.S.	22	2	0.07
11. S.E.	20	2	0.07	27. C.V.	23	1.7	0.06
12. L.E.	27	1.3	0.04	28. B.V.	36	3	0.11
13. J.F.	36	2	0.07	29. F.G.	43	4.5	0.16
14. R.F.	26	4.2	0.15	30. P.L.	52	3.75	0.13
15. A.G.	18	1.9	0.07	31. M.T.	60	1.6	0.05
16. M.G.	23	2.3	0.08	32. K.J.	46	5.4	0.19

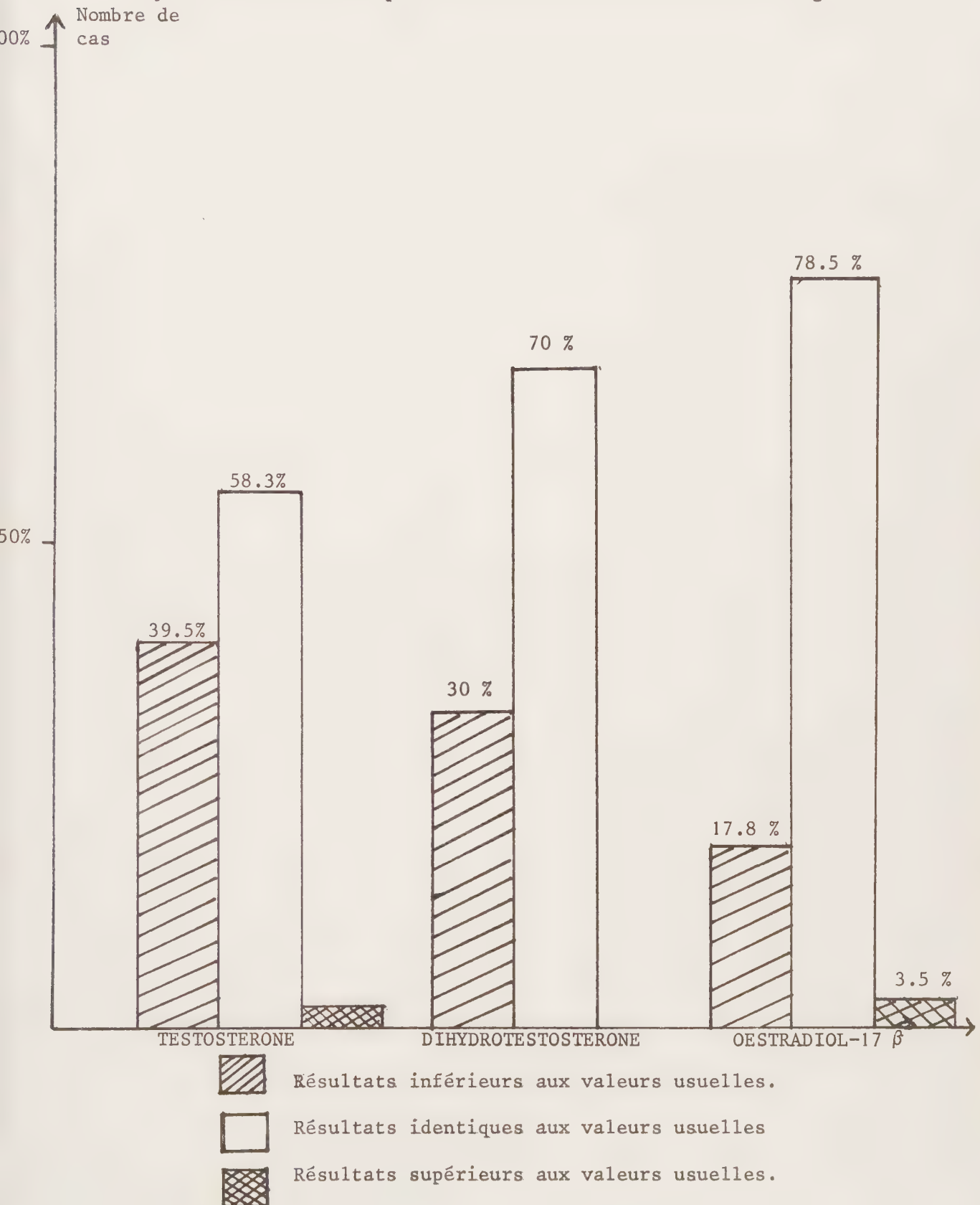
La répartition des résultats des dosages de la testostérone, dihydrotestostérone et oestradiol - 17 β plasmatiques en trois classes chez les paraplégiques est donnée par les tableaux suivants :

Testostérone plasmatique	< 450 ng/100 ml < 15.75 nmol/l	450 - 1000 ng/100 ml 15.75-35 nmol/l	> 1000 ng/100 ml > 35 n mol/l
Age 18 - 40 ans 48 cas	19 cas 39.5 %	28 cas 58.3 %	1 cas 2.08 %
Age > 40 ans 9 cas	5 cas 55.6 %	4 cas 44.4 %	

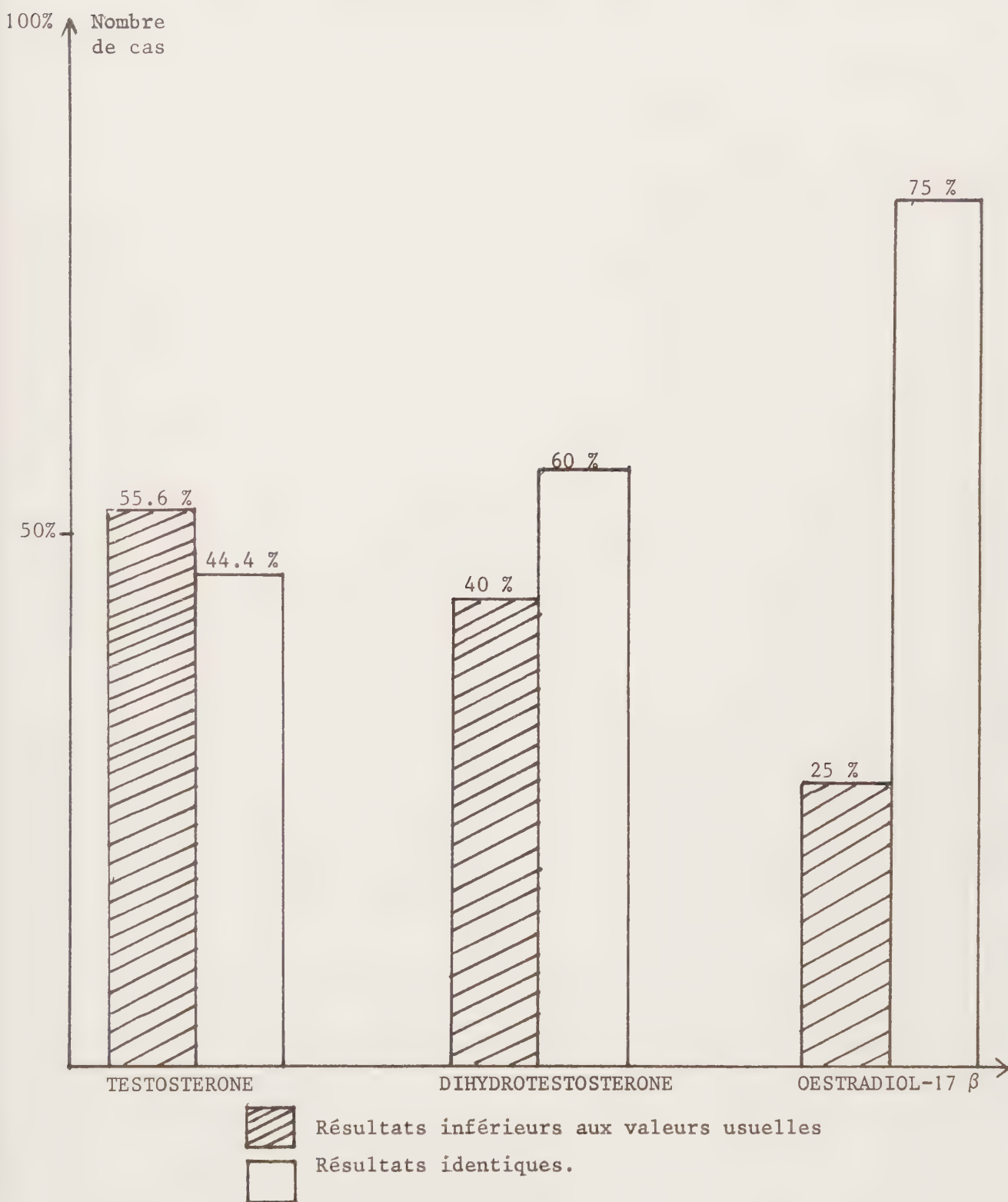
D.H.T. plasmatique	< 50 ng/100 ml < 1.75 n mol/l	50 - 110 ng/100 ml 1.75 - 3.85 n mol/l	> 110 ng/100 ml > 3.85 n mol/l
Age 18 - 40 ans 20 cas	6 cas 30 %	14 cas 70 %	
Age > 40 ans 5 cas	2 cas 40 %	3 cas 60 %	

Oestradiol - 17 β plasmatique	< 2 ng/100 ml < 0.07 n mol/l	2 - 8 ng/100 ml 0.07 - 0.29 nmol/l	> 8 ng/100 ml > 0.29 n mol/l
Age 18 - 40 ans 28 cas	5 cas 17.8 %	22 cas 78.5 %	1 cas 3.5 %
Age > 40 ans 4 cas	1 cas 25 %	3 cas 75 %	

Détermination des stéroïdes plasmatiques chez les sujets paraplégiques
ayant 18 - 40 ans. Répartition des résultats en trois catégories :



Détermination des stéroïdes plasmatiques chez les sujets paraplégiques ayant > 40 ans. Répartition des résultats en trois catégories :



Interprétation :

Il ressort de nos résultats que :

- Une partie de la population des blessés médullaires présentent une testostérone plasmatique inférieure à la limite normale.

La testostérone est le principal stéroïde synthétisé par la cellule de Leydig: La testostérone plasmatique est presque exclusivement d'origine testiculaire (193) c'est pourquoi, une baisse de la testostérone plasmatique chez les malades paraplégiques pourra signifier une atteinte testiculaire traduisant une baisse de la sécrétion en l'absence de trouble de l'épuration métabolique.

- La D.H.T. plasmatique a été trouvée elle aussi, dans certains cas, inférieure à la limite normale.

Le taux de D.H.T. plasmatique reflète d'une part la fraction sécrétée par le testicule (185) et d'autre part la transformation périphérique de la testostérone par les cellules cibles rendant compte de la consommation androgénique de l'organisme (202).

- L'oestradiol - 17β plasmatique est plus souvent normal. La sécrétion d'oestradiol - 17β par la gonade mâle est certaine puisque sa concentration est plus élevée dans le sang de la veine spermatique que dans le sang périphérique. C'est là une preuve que l'oestradiol - 17β circulant possède au moins partiellement une origine testiculaire cependant on sait actuellement que pour cinquante pour cent environ ce stéroïde est d'origine extra-gonadique (62, 178 bis).

Il est à noter que le malade n° 10 présente un taux d'oestradiol - 17β augmenté sans manifester cliniquement une gynécomastie. En effet l'existence de gynécomastie chez les paraplégiques a été rapportée par certains auteurs (150 - 27) un dysfonctionnement hépatique serait responsable d'un mauvais catabolisme des oestrogènes circulants et entraînant l'apparition d'une gynécomastie.

2.7. Variations des formes d'excrétion des androgènes au cours du test Dexaméthasone - gonadotrophine (HCG - DXM).

La dexaméthasone est utilisée afin de freiner les glandes cortico-surrénales et d'éliminer ainsi leur contribution à la production des stéroïdes

sexuels (247).

- JAYLE (88 - 89 - 90) propose une freination standard avec 3 mg de dexaméthasone (DXM) pendant 5 jours consécutifs.

- LIDDLE (114) fait suivre l'épreuve standard d'une freination plus intense: 8 mg de DXM pendant 2 à 3 jours..

Dans le plasma, sous DXM, le taux de la testostéronémie est peu modifié. La gonadotrophine chorionique humaine HCG a été utilisée pour l'exploration dynamique du testicule depuis de nombreuses années, d'abord seule, puis en association avec la DXM (91 - 121 - 78). Les modalités retenues pour ce test sont les suivantes les trois premiers jours la sécrétion surrénalienne est freinée par administration de 8 comprimés de dexaméthasone à 0.5 mg répartis en plusieurs prises au cours du nycthémère. Les trois jours suivants en continuant la freination surrénalienne, on réalise une stimulation testiculaire par injection intra-musculaire de gonadotrophine chorionique ISH 5000 UI par jour.

Les 17 céto-stéroïdes et la testostérone sont dosés sur les urines de 24 heures recueillies sur du cyanure de mercure. Les prélèvements se font les 1er, 4ème et 7ème jours de la semaine.

2.7.1. Excrétion des 17 céto-stéroïdes au cours du test HCG - DXM

Les 17 CS urinaires étant pour les 2/3 environ d'origine cortico-surrénalienne, la freination à la dexaméthasone abaisse de 40 à 60 % leur taux d'excrétion (157). La stimulation testiculaire aux gonadotrophines augmente l'excrétion des 17 CS de 50 à 150 % chez le sujet normal maintenu sous dexaméthasone (37).

Les résultats obtenus chez 45 malades hospitalisés sont rassemblés dans le tableau suivant :

NOM	AGE	17 CS taux de base		17 CS sous DXM		% de dimi- nution à la freination	17 CS sous HCG		% d'augmen- tation à la stimulation
		µg / 24h	µmol/24h	µg/24h	µmol / 24 h		µg/24 h	µmol / 24 h	
1.M.A.	24	18.37	65.02	7.7	27.25	58	18.75	66.37	143
2.S.A.	26	14.85	52.56	10.8	38.23	27	18.9	66.90	75
3.M.B.	33	10.07	35.64	14.7	52.03		7.88	27.89	
4.JL.B	18	20.15	71.33	4.96	17.55	75	17.25	61.06	247
5.R.C.	23	12.35	43.71	11.71	41.45	5	11.84	41.91	1
6.M.C.	38	17.40	61.59	8.14	28.81	53	10.25	36.28	25
7.P.C.	23	25.75	91.15	10.72	37.94	58	16	56.64	49
8.A.D.	38	14.20	50.26	14.8	52.39	4	17.20	60.88	16
9.R.D.	31	21.27	75.29	10.74	38.01	49	20.20	71.50	88
10.F.D.	23	20.60	72.92	7.8	27.61	62	9	31.86	15
11.JDS	29	26.40	93.45	11.26	39.64	57	13.5	47.79	19
12.S.E.	20	25.18	89.13	11.05	39.11	38	18	63.72	62
13.J.F.	36	8.43	29.84	11.9	42.12		10	35.4	
14.J.G.	25	18.01	63.75	12	42.48	33	16.94	69.96	41
15.F.G.	24	9.46	33.48	8.1	28.67	14	14.8	52.39	206
16.H.G.	30	20.90	73.98	9.76	34.55	53	12.75	45.13	30
17.M.G.	23	19.50	69.03	10.8	38.23	44	17	60.18	57
18.A.K.	22	15.84	56.07	7.68	27.18	51	11.75	41.59	52
19.P.L.	22	25	88.5	5.95	21.06	76	4.62	16.35	
20.B.M.	25	29.04	102.80	12.3	43.54	57	20	70.8	62
21.A.M.	30	16.35	57.87	5.95	21.06	63	7.18	25.41	20
22.I.M.	31	16.83	59.57	9.27	32.81	44	18.24	64.56	96
23.A.M.	28	19.74	69.87	38.26	135.44		25.30	89.56	
24.C.M.	20	20.62	72.99	13.11	46.40	36	15.75	55.75	20
25.Y.P.	20	24.48	86.65	14.25	50.44	41	9.55	33.80	
26.M.P.	36	12.82	45.38	11.24	39.78	12	15.60	55.22	38
27.CLP	28	15.30	54.16	12.18	43.11	20	20.42	72.28	67
28.S.P.	20	18.10	64.07	17	60.18	6	17	60.18	
29.M.P.	19	17.61	62.33	6.38	22.58	63	11.05	39.11	73
30.G.R.	19	36.57	129.45	16.12	57.06	55	14.37	50.86	
31.C.R.	20	17.22	60.95	6.97	24.67	59	12.82	45.38	83
32.B.S.	28	16.35	57.87	8.43	29.84	48	14.44	51.11	71
33.P.S.	18	7.65	27.08	12.75	45.13		17.21	60.92	34
34.C.V.	23	20.25	71.68	13.8	48.85	31	7.8	27.61	
35.G.T.	22	21.55	76.28	7.02	24.85	67	15.78	55.86	124

NOM	AGE	17 CS taux de base		17 CS sous DXM		% de dimi- nution à la freination	17 CS sous HCG		% d'augmen- tation à la stimulation
		µg/24 h	µ mol/ 24 h	µg/24h	µ mol 24 h		µg/24 h	µ mol/ 24 h	
36.M.C.	46	7.24	25.62	9.59	33.94		9.57	33.87	
37.J.F.	61	12.60	44.60	6.30	22.30	50	13.12	46.44	109
38.U.L.	64	11.55	40.71	5.95	21.06	48	9.47	33.52	59
39.P.L.	52	13.49	47.75	11.70	41.41	13	12	42.48	2
40.J.M.	48	15.20	53.80	10.59	37.48	30	9.8	34.69	
41.5.M.	47	21.08	74.62	11.55	40.88	45	13.87	49.09	20
42.JPB	53	10.50	37.17	5.83	20.63	44	6.71	23.75	15
43.D.R.	46	14.45	51.15	9.26	32.78	36	19.37	68.56	109
44.A.T.	46	19.55	69.20	14.25	50.44	27	10	35.4	
45.C.V.	48	21.18	74.97	11.55	40.88	45	20.68	73.20	79

Chez 45 malades soumis au test DXM - HCG nous avons obtenu les résultats suivants des 17 CS urinaires :

	Réponse à la DXM		Réponse à l'H C G	
17 CS urinaires µ mol / 24 h	Inférieure à la normale < 40 %	Normale 40-60 %	Inférieure à la normale < 50 %	Normale 50 - 150 %
Age 18-40 ans	6 cas	7 cas	5 cas	8 cas
Taux de base 42.55-63.82 µmol/24 h	46.15 %	53.89 %	38.46 %	61.53 %
Taux de base < 42.55 µmol/24 h	4 cas 100 %		3 cas 75 %	1 cas 25 %
Taux de base > 63.8 µmol/24 h	5 cas 27.77 %	13 cas 72.22 %	12 cas 66.66 %	6 cas 33.33 %
Age > 40 ans	3 cas	1 cas	2 cas	2 cas
Taux de base 42.55-63.82 µmol/24 h	75 %	25 %	50 %	50 %
Taux de base < 42.55 µmol/24 h	1 cas 33.33 %	2 cas 66.66 %	2 cas	1 cas 33.33 %
Taux de base > 63.82 µmol/24 h	1 cas 33.33 %	2 cas 66.66 %	2 cas 66.66 %	1 cas 33.33 %

	par la	DXM	%
al HCG			%



	par la	DXM	%
al HCG			%

	par la	DXM	%
al HCG			%

	par la	DXM	%
al HCG			%

Interprétation :

- La freination de la sécrétion corticosurrénalienne sous DXM est normale chez 53 % de la totalité des malades explorés.

Parmi les malades qui ont un taux de base de 17 CS urinaires supérieur aux valeurs usuelles, 28.5 % ne répondent pas à la freination.

On peut attribuer ceci à une insuffisance de la dose administrée de DXM face à une sécrétion cortico-surrénalienne accrue comme nous l'avons déjà signalé au cours des dosages statiques des 17 CS et des 17 OH CS excrétés chez certains malades. Cependant il paraît plus difficile d'expliquer l'insuffisance de réponse de freination quand le taux de base des 17 CS est normal ou inférieur aux valeurs usuelles. On ne peut toutefois éliminer l'hypothèse dans l'un ou l'autre cas d'une prise partielle de la dose de DXM ou encore d'une mauvaise répartition dans le temps de cette même dose. Par ailleurs il aurait été souhaitable d'effectuer une exploration statique et dynamique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

- La stimulation de la sécrétion testiculaire sous HCG est nulle ou insuffisante chez 57 % des deux groupes des malades explorés. Ici une mauvaise administration des gonadotrophines chorioniques ne peut être évoquée puisque celle-ci est faite par voie injectable. D'ailleurs ce résultat est confirmé par celui de la biopsie testiculaire qui a montré chez un nombre relativement important de paraplégiques des cellules de Leydig rares, hyperplasiques ou anormales : le type de la réponse se rapproche de celui obtenu dans les insuffisances testiculaires leydigiennes.

2.7.2. Excrétion de la testostérone au cours du test HCG-DXM :

Le dosage de la testostérone urinaire au cours du test de stimulation et freinage constitue un progrès évident dans l'exploration de la fonction leydigienne (31 - 47 - 172 - 196).

Les modalités du test et les résultats chez l'homme normal et en pathologie testiculaire ont été étudiés au laboratoire et ont fait l'objet de la thèse de DOGHRI (37). La réponse normale à la stimulation à laquelle nous nous sommes référés a été précisée dans ce travail. Le taux de la testostérone urinaire après stimulation par les gonadotrophines doit augmenter de 100 à 200 % par rapport au taux initial.

Sur 44 malades soumis au test HCG-DXM nous avons obtenu les résultats mentionnés dans le tableau suivant, ainsi que l'aspect des cellules de Leydig quand la biopsie testiculaire a été effectuée.

NOM	AGE	Testostérone urin. à l'état statique		Testostérone urin. sous gonadotroph.		% d'aug- mentation	Cellules de LEYDIG
		µg/24 h	µ mol / 24 h	µg / 24h	µ mol / 24 h		
1.M.A.	24	38.6	0.205	107.5	0.377	82	Rares
2.S.A.	26	61	0.214	204	0.715	234	Normales
3.Y.B.	19	14.7	0.051	171.8	0.602	1068	Normales
4.J.L.B.	18	34.3	0.120	60.3	0.211	75	
5.R.C.	23	138.8	0.487	117.3	0.411	Pas de réponse	Rares, anormales
6.M.C.	38	131.9	0.462	67.2	0.235	Pas de réponse	Normales
7.A.D.	38	35.7	0.125	235	0.824	558	
8.R.D.	31	37.55	0.131	150.1	0.526	299	
9.F.D.	23	33.8	0.118	159.4	0.559	371	Normales
10.J.F.	36	34.54	0.121	137.83	0.483	299	
11.R.F.	26	66.5	0.233	155.8	0.546	134	Normales
12.S.G.	25	50.1	0.175	389	1.364	676	
13.F.G.	24	24.75	0.086	131.6	0.461	431	Normales
14.H.G.	30	94.5	0.331	167.6	0.588	77	Hyperplasiques
15.A.K.	22	51.6	0.181	243.5	0.854	371	Groupées en amas
16.P.L.	22	57	0.200	33.9	0.118	Pas de réponse	Normales
17.B.M.	25	27.4	0.096	73	0.256	166	
18.D.M.	17	36.62	0.128	46.16	0.161	26	Rares
19.A.M.	30	29.9	0.104	35.9	0.125	20	Anormales
20.I.M.	31	21.24	0.074	247.3	0.867	1064	Rares
21.A.M.	28	43.8	0.153	165.2	0.579	277	
22.C.M.	20	62.2	0.218	153.3	0.537	146	Groupées en amas
23.Y.P.	20	104.9	0.368	39	0.136	Pas de réponse	Normales
24.D.P.	22	12.97	0.045	207.3	0.727	1498	Normales
25.M.P.	36	15.5	0.054	47.6	0.167	207	Normales
26.O.L.P.	28	53.5	0.187	141.1	0.495	163	Rares
27.M.P.	19	44.7	0.156	67	0.235	49	

NOM	AGE	Testostérone urin. à l'état statique		Testostérone urin. sous gonadotroph.		% d'aug- mentation	Cellules de LEYDIG
		$\mu\text{g} / 24\text{h}$	$\mu \text{ mol} / 24 \text{ h}$	$\mu\text{g} / 24\text{h}$	$\mu \text{ mol} / 24 \text{ h}$		
28.B.P.	18	83.25	0.292	148.4	0.520	78	Normales
29.JL.R.	24	141.3	0.495	231.4	0.811	63	
30.C.R.	20	83.6	0.293	272.4	0.955	225	
31.B.S.	28	33.2	0.116	141.3	0.495	325	Normales
32.CL.S.	40	30.79	0.108	51.43	0.180	67	Hyperplasiques
33.P.S.	16	57.87	0.203	211.54	0.742	265	Normales
34.J.S.	25	59.26	0.207	144.52	0.507	143	
35.B.V.	36	87.5	0.307	121.3	0.425	38	
36.G.T.	22	48.3	0.169	117.3	0.411	142	Normales
37.J.F.	61	9.2	0.032	37	0.129	302	Normales
38.CL.L.	64	8.3	0.029	24.8	0.087	198	Peu fonctionnel
39.P.L.	52	88.8	0.311	114.2	0.400	28	
40.J.M.	48	94.75	0.332	151.10	0.530	59	Anormales
41.R.M.	47	69.75	0.244	83.1	0.291	19	Rares
42.J.P.B.	53	130.4	0.457	144.8	0.508	11	Rares
43.D.R.	46	14.6	0.051	40.36	0.141	176	
44.A.T.	46	53.6	0.188	93.4	0.327	74	

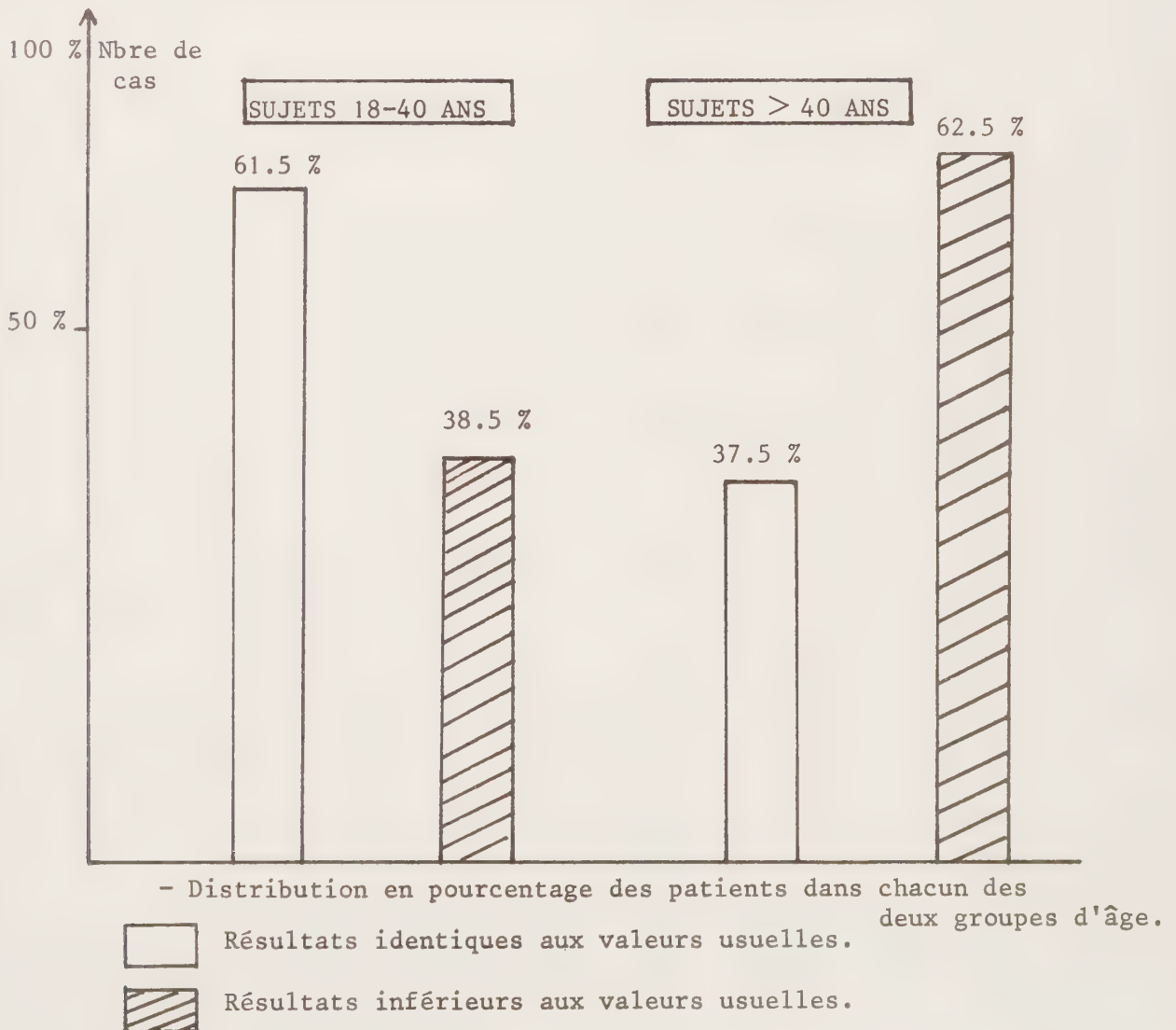
Chez 44 malades soumis au test HCG-DXM, nous avons obtenu les résultats suivants :

Testostérone Urinaire $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	REPONSE A 1 ' H C G	
	Inférieure à la normale < 100 %	Normale > 100 %
Age 18 - 40 ans	6 cas	11 cas
Taux de base < 0.140-0.350	35.2 %	64.8 %
Taux de base > 0.140	4 cas	11 cas
	26.6 %	73.4 %
Taux de base > 0.350	4 cas	
	100 %	

(Suite...)

	REPONSE A L' H C G	
	Inférieure à la normale < 100 %	Normale > 100 %
Testostérone Urinaire $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$		
Age > 40 ans Taux de base 0.140-0.350	4 cas 100 %	
Taux de base < 0.140		3 cas 100 %
Taux de base > 0.350	1 cas 100 %	

Les pourcentages des sujets à réponse normale ou insuffisante dans chaque classe d'âge sont représentés dans le diagramme suivant :



Interprétation :

Dans la quasi totalité des malades paraplégiques 40 fois sur 44 soit 91 % des cas, il existe une augmentation de l'excrétion de la testostérone urinaire à la suite d'administration de gonadotrophines.

. Parmi ces 40 malades on a 25 soit 62.5 % des cas qui ont une réponse à la stimulation gonadique comparable aux sujets normaux.

- 11 malades ont un taux de base de testostéronurie normal

Parmi ceux-ci 7 ont subi une biopsie testiculaire :

. 6 fois les cellules de Leydig étaient normales
(cas n° 2 - 11 - 15 - 22 - 33 - 36).

. 1 fois les cellules de Leydig étaient rares (cas n° 26).

- 14 malades ont un taux de base inférieur aux valeurs usuelles.

Parmi ceux-ci 9 ont subi une biopsie testiculaire

. 7 fois les cellules de Leydig étaient normales (cas n° 3 - 9 - 13 - 24 - 25 - 31 - 37).

. 1 fois les cellules de Leydig présentaient un aspect peu fonctionnel (cas n° 38)

. 1 fois les cellules de Leydig étaient rares (cas n° 20).

. D'autre part 19 malades soit 43 % de la totalité des sujets paraplégiques présentent une réponse insuffisante à la stimulation.

- 10 malades ont un taux de base de testostéronurie normal

Parmi ceux-ci 5 ont subi une biopsie testiculaire

. 2 fois les cellules de Leydig étaient rares (cas n° 1 - 41)

. 1 fois les cellules de Leydig étaient hyperplasiques (cas n° 14)

. 1 fois les cellules de Leydig étaient anormales (cas n° 40)

. 1 fois les cellules de Leydig étaient normales (cas n° 28).

- 4 malades ont un taux de base de testostéronurie inférieur aux valeurs usuelles.

Parmi ceux-ci 3 ont subi une biopsie testiculaire :

- . 1 fois les cellules de Leydig étaient rares (cas n° 18)
- . 1 fois les cellules de Leydig étaient anormales (cas n° 19)
- . 1 fois les cellules de Leydig étaient hyperplasiques (cas n° 32).

- 5 malades ont un taux de base de testostéronurie supérieur aux valeurs usuelles.

Parmi ceux-ci 4 ont subi une biopsie testiculaire :

- . 2 fois les cellules de Leydig étaient rares (cas n° 5 - 42).
- . 2 fois les cellules de Leydig étaient normales (cas n° 6 - 23).

Que peut-on conclure de ces résultats ?

Quand les cellules de Leydig sont rares, hyperplasiques ou anormales, le testicule dans la majorité des cas (75 %) répond faiblement à la stimulation même si les résultats statiques se rapprochent des valeurs usuelles.

Par contre quand les cellules de Leydig sont normales dans 82 % des cas, le testicule répond normalement à la stimulation sous gonadotrophine et l'excrétion de testostérone urinaire est très satisfaisante même lorsque le taux de base est nettement inférieur aux valeurs de référence.

Mais alors comment interpréter l'insuffisance de réponse à la stimulation des 18 % des cas quand les cellules de Leydig sont apparues normales sur la biopsie testiculaire ?

Il est vrai que la biopsie testiculaire n'explore qu'un fragment réduit de tissu qui n'est pas obligatoirement le reflet de la totalité de la glande. En outre l'absence de quantification des examens microscopiques actuels ne permet pas de juger objectivement du pourcentage des différentes cellules d'une biopsie à l'autre. On peut donc admettre qu'une insuffisance de réponse à la stimulation endocrine testiculaire correspond à des cellules de Leydig morphologiquement modifiées.

A l'opposé une biopsie apparemment normale n'est pas forcément le reflet de la totalité du tissu endocrinien. Ce peut être l'explication de la dissociation des résultats de l'examen histologique et de l'épreuve de stimulation freination constatée chez un certain nombre de malades.

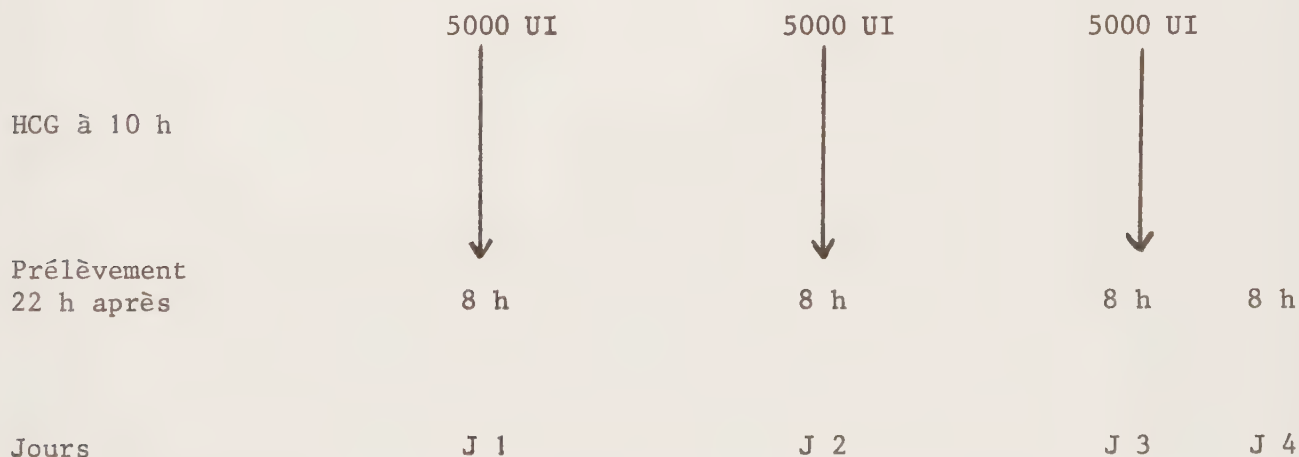
En conclusion :

Les dosages dynamiques de stimulation semblent donner un meilleur reflet de la sécrétion des cellules de Leydig que les examens histologiques.

On peut donc avoir recours au test de stimulation sous HCG pour juger de l'état fonctionnel du testicule endocrine et éviter ainsi aux malades l'anesthésie générale nécessaire pour effectuer la biopsie testiculaire.

2.7.3. Détermination de la testostérone, de la DHT et de l'oestradiol - 17 β plasmatiques au cours de l'épreuve HCG-DXM

Les modalités retenues pour ce test ne diffèrent des précédentes que par les conditions de prélèvement du sang ; en effet les trois premiers jours, la sécrétion corticosurrénalienne est freinée par administration de 8 comprimés, de DXM à 0.5 mg répartis en plusieurs prises au cours du nycthémère. Les trois jours suivants en continuant la freination surrénalienne, on réalise une stimulation testiculaire par l'HCG ; le protocole du test est représenté dans la figure suivante :



Les variations des concentrations plasmatiques de stéroïdes sont calculées par rapport au taux sous dexaméthasone.

Nous avons rassemblé dans les tableaux suivants l'aspect clinique, les résultats de la biopsie testiculaire quand elle a été effectuée et enfin les résultats des dosages plasmatiques dynamiques chez 8 blessés médullaires.

NOM	ÂGE	ASPECT CLINIQUE			BIOPSIE TESTICULAIRE				
		Type de lésion	Niveau neurologique	Type de la neurovessie	Spermatogénèse	Membrane basale	Cellules de Sertoli	Tissu interstitiel	Cellules de Leydig
1.A.Q.	21	Complète	Dorsaux	Réflexe	Absente	Scléreuse		Scléreux	
2.C.V.	23	Complète	Dorsaux	Réflexe					
3.J.M.	38		Sclérose en plaques	Mixte					
4.M.G.	23	Complète	D8-D9	Réflexe	Présente	Scléreuse		Scléreux	
5.Y.P.	20	Complète	Dorsaux	Réflexe	Bloquée	Scléreuse	Hyper-trophiques	Normal	Normales
6.S.E.	20	Complète	Dorsaux	Réflexe	Absente	Scléreuse	Hyper-trophiques	Scléreux	Rares
7.P.S.	18	Complète	Tétraplégie	Réflexe	Présente	Normale		Normal	Normales
8.F.G.	24	Incomplète	Tétraplégie	Réflexe	Présente			Scléreux	Normales

TESTOSTERONE
=====

CAS	Taux de base		Réponse à la DXM		Réponse à l'H C G		
	ng/100ml	nmol/l	ng / 100ml	nmol/l	ng/100 ml	nmol / l	
1°	328	11.48	302	10.57	1°j 321	11.23	x 1.06
					2°j 685	23.97	x 2.26
					3°j 1291	45.18	x 4.27
					4°j 944	33.04	x 3.12
2°	288	10.08	283	9.90	1°j 633	22.15	x 2.23
					2°j 730	25.55	x 2.57
					3°j 931	32.58	x 3.28
					4°j 815	28.52	x 2.87
3°	594	20.79	503	17.60	1°j 601	21.03	x 1.19
					2°j 996	34.86	x 1.98
					3°j 1120	39.20	x 2.22
					4°j 1071	37.48	x 2.12
4°	486	16.97	466	16.31	1°j 1260	44.10	x 2.70
					2°j 1314	45.99	x 2.81
					3°j 1201	42.03	x 2.57
					4°j 1090	38.15	x 2.33
5°	277	9.69	301	10.53	1°j 821	28.73	x 2.72
					2°j 1195	41.82	x 3.97
					3°j 952	33.32	x 3.16
					4°j 948	33.18	x 3.14
6°	365	1277	343	12.00	1°j 427	14.94	x 1.24
					2°j 583	20.40	x 1.69
					3°j 565	19.77	x 1.64
					4°j 572	20.02	x 1.66
7°	480	16.80	—	—	1°j 560	19.60	x 1.16
					2°j 780	27.30	x 1.62
					3°j 980	34.30	x 2.04
					4°j 803	28.10	x 1.67
8°	470	16.45	—	—	1°j 650	22.75	x 1.38
					2°j 950	33.25	x 2.02
					3°j 1100	38.50	x 2.34
					4°j 1440	50.40	x 3.06

D I H Y D R O T E S T O S T E R O N E

=====

CAS	Taux de base		Réponse à 1' H C G		
	ng/100 ml	n mol/l	ng/100 ml	n mol / l	
1°	53	1.85	1°j 61.4 2°j 93.81 3°j 103.8 4°j 109.7	2.14 3.28 3.63 3.83	x 1.16 x 1.77 x 1.96 x 2.07
2°	47	1.64	1°j 72.85 2°j 86.15 3°j 92.59 4°j 90.73	2.54 3.01 3.24 3.17	x 1.55 x 1.85 x 1.97 x 1.93
3°	75	2.62	1°j 87.75 2°j 97.50 3°j 97.5 4°j 93.75	3.07 3.41 3.41 3.28	x 1.17 x 1.3 x 1.3 x 1.25
4°	59	2.06	1°j 98.5 2°j 125.6 3°j 113.8 4°j 115	3.44 4.39 3.98 4.02	x 1.67 x 2.13 x 1.93 x 1.94
5°	49	1.71	1°j 99.96 2°j 132.79 3°j 106.82 4°j 118	3.49 4.64 3.73 4.13	x 2.04 x 2.71 x 2.18 x 2.40
6°	37	1.29	1°j 42.92 2°j 48.10 3°j 39.5 4°j 41	1.50 1.68 1.38 1.43	x 1.16 x 1.3 x 1.07 x 1.10

O E S T R A D I O L - 17 β

CAS	Taux de base		Réponse à 1'H C G		
	ng / 100 ml	n mol / l	ng / 100 ml	n mol / l	
1°	2.1	7.87	1°j 3.2 2°j 6.09 3°j 6.78 4°j 5.58	12 22.83 25.42 20.92	x 1.52 x 2.9 x 3.2 x 2.66
2°	1.7	6.37	1°j 4.31 2°j 6.8 3°j 4.59 4°j 4.19	16.16 25.5 17.21 15.71	x 2.54 x 4 x 2.70 x 2.47
3°	2.7	10.12	1°j 3.78 2°j 7.77 3°j 6.88 4°j 5.29	14.17 29.13 25.8 19.83	x 1.4 x 2.88 x 2.55 x 1.96
4°	2.3	8.62	1°j 6.9 2°j 7.65 3°j 5.79 4°j 4.2	25.87 28.68 21.71 15.75	x 3 x 3.33 x 2.52 x 1.82
5°	1.7	6.37	1°j 6.39 2°j 8.19 3°j 5.89 4°j 4	23.96 30.71 22.08 15	x 3.76 x 4.82 x 3.47 x 2.35
6°	2	7.5	1°j 3.2 2°j 3.6 3°j 2.3 4°j 2.3	12 13.5 8.62 8.62	x 3 x 3.33 x 2.52 x 2.52

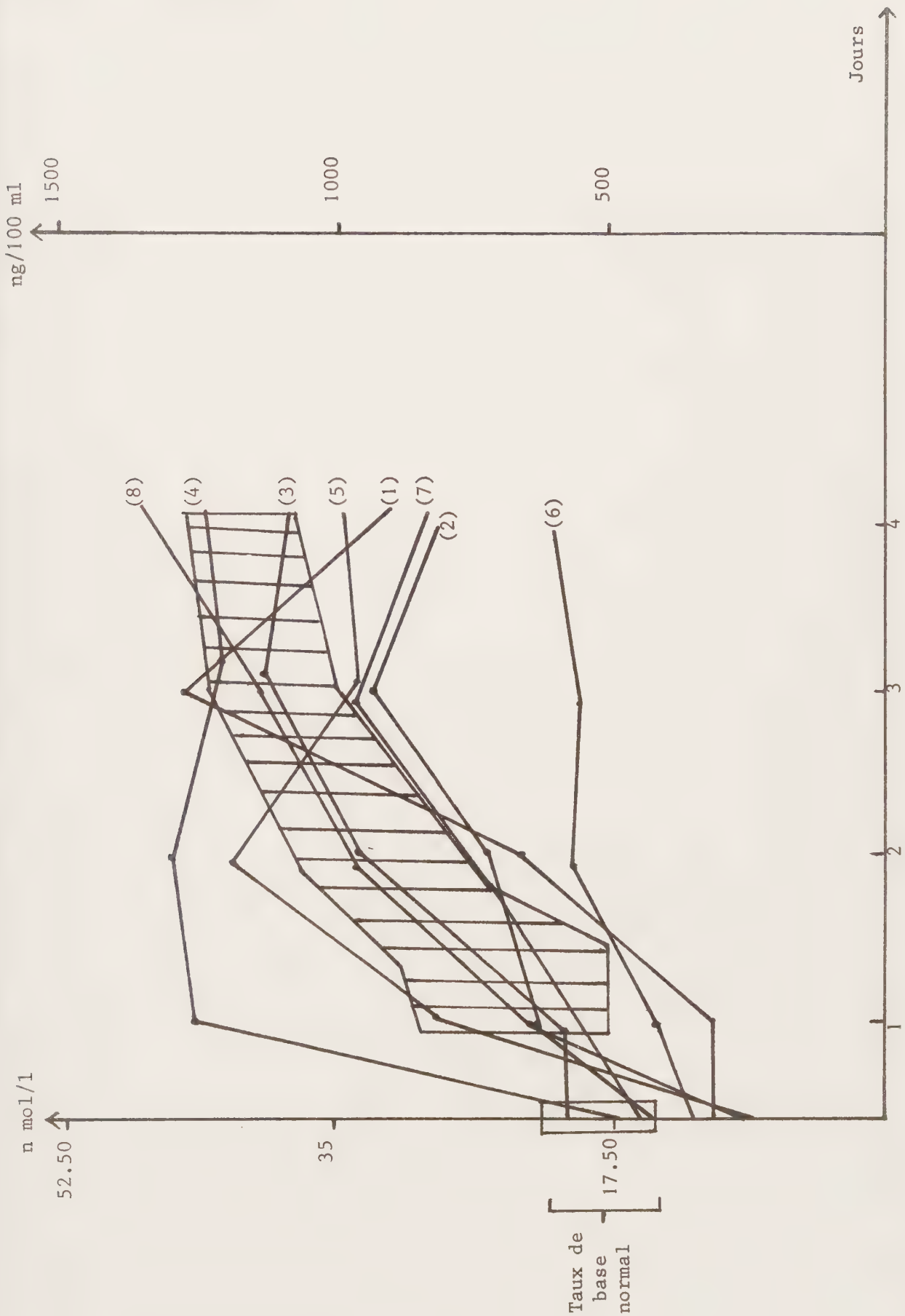


FIGURE 9 : Réponse de la testostérone plasmatique à la stimulation par 5000 UI d'HCG chez 8 paraplégiques.
(hachures = valeur établie chez 10 sujets normaux par Bricaire et Mahoudeau (128))

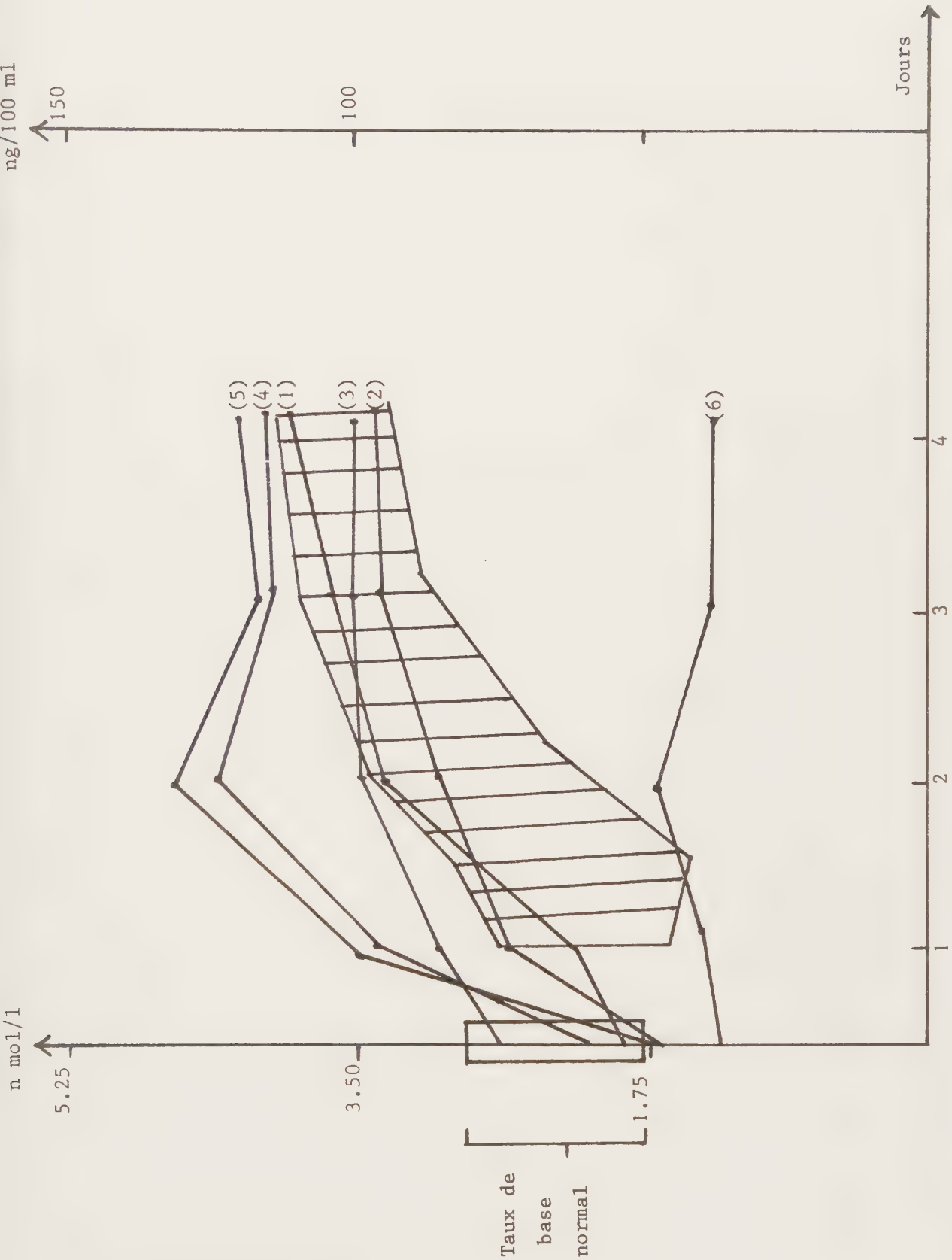


FIGURE 10 : Réponse de la dihydrotestostérone plasmatique à la stimulation par 5000 UI d'HCG chez 6 paraplégiques.

(Hachures : valeur établie chez 10 sujets normaux par Bricaire et Mahoudeau (128))

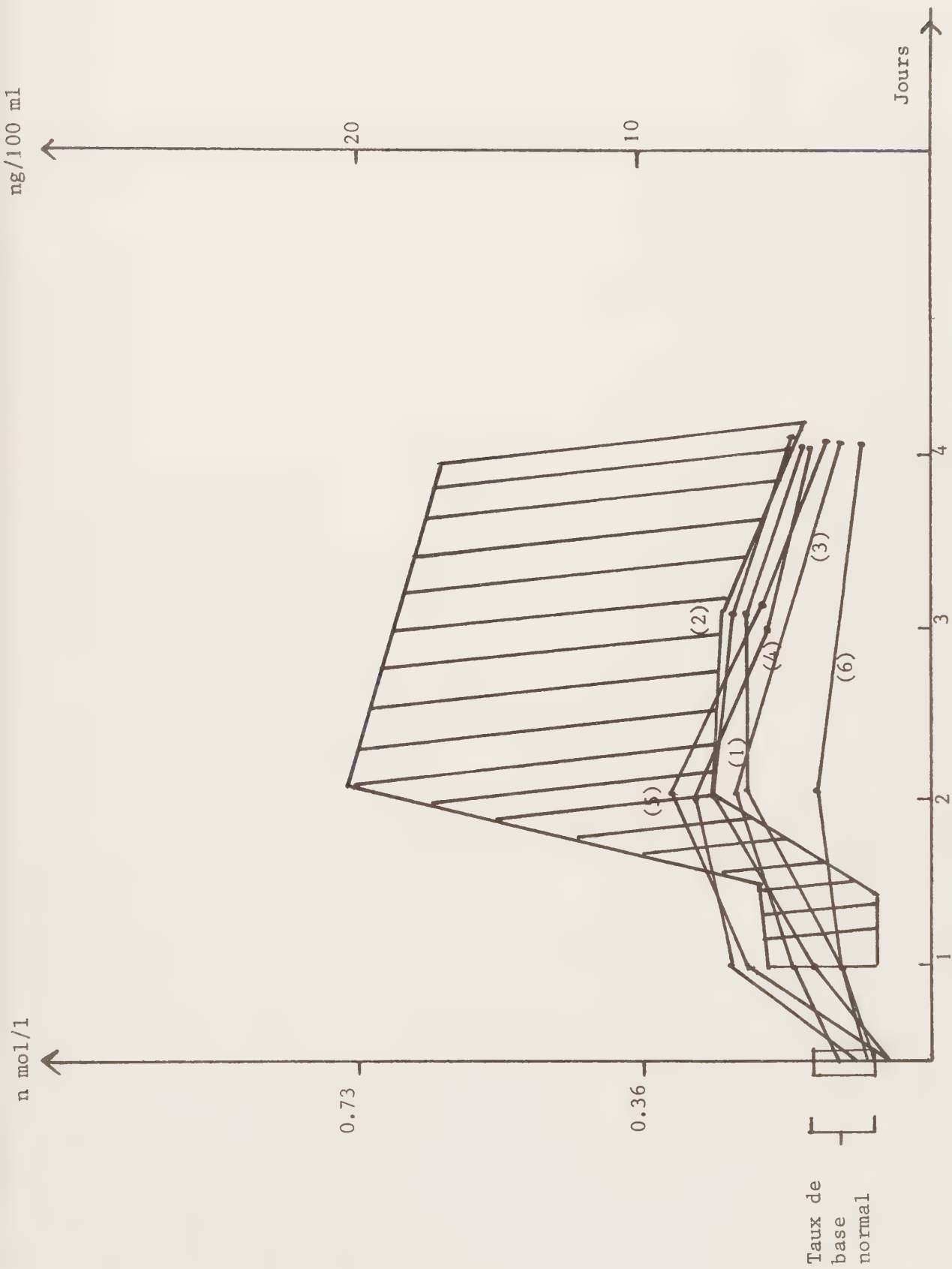


FIGURE 11 : Réponse de l'oestradiol - 17 β plasmatique à la stimulation par 5000 UI d'HCG chez 6 paraplégiques.
(Hauteurs = valeur établie chez 10 sujets normaux par Bricaire et Mahoudeau (128)).

Interprétation :

Chez l'homme normal, le test à la gonadotrophine chorionique HCG (5000 UI x 3) intra-musculaire entraîne une ascension progressive de la testostérone et de la dihydrotestostérone plasmatiques, et une ascension brusque de l'oestradiol - 17 β plasmatique, suivie d'une chute, alors même que la stimulation par HCG se continue (186, 32, 33, 128).

La testostérone augmente de 89 % en moyenne le premier jour ; l'ascension se produit les jours suivants et atteint son maximum à la troisième injection > 200 %.

La DHT atteint un taux > 150 % à cette même injection.

En moyenne, le maximum pour Oe₂ plasmatique est atteint au bout de 24 heures correspondant à une augmentation moyenne > 391 %, et les concentrations reviennent ensuite lentement vers leur point de départ, qu'elles atteignent, ou presque en 5 jours. Il existe, bien entendu, des variantes individuelles car, si pour certains sujets le maximum est à 24 heures, pour d'autres, celui-ci est plutôt à 33 heures (183 bis).

La discordance nette entre les courbes de testostérone et oestradiol - 17 β pourrait s'expliquer par (128) :

- une libération rapide de l'oestradiol - 17 β stocké dans le testicule alors que la testostérone est plus lentement synthétisée.

- une origine différente de ces deux stéroïdes correspondant à deux compartiments testiculaires

- un effet à court terme de HCG sur l'aromatase testiculaire

- des possibilités limitées d'aromatisation du testicule

- une augmentation du métabolisme de l'oestradiol - 17 β en oestrone après la deuxième injection.

Pour interpréter nos résultats chez les blessés médullaires nous nous sommes référés aux valeurs établies dans les mêmes conditions expérimentales chez les sujets normaux par MAHOUEAU et BRICAIRE (128) ; en effet, la technique que nous avons utilisée est inspirée par leur méthode.

Chez les paraplégiques :

parmi les six malades qui ont une lésion complète, quatre ont un taux de base inférieur aux valeurs usuelles (cas 1, 2, 5 et 6). Les deux autres ont une testostéronémie normale ; le premier a une sclérose en plaques (cas 3), le second a une lésion incomplète (cas 8). Nous discuterons l'incidence de la localisation et de l'intensité de la lésion médullaire sur le taux de base de la testostérone plasmatique dans le dernier chapitre de notre thèse.

Lorsque le taux de base de la testostérone plasmatique est normal, la réponse à la stimulation est pratiquement identique à celle des sujets normaux (Fig. 9) Courbes (3, 4, 7 et 8). Même lorsque le taux de base est inférieur à la normale, courbes (1,2 et 5) la réponse est satisfaisante.

Comme chez les sujets normaux, la diversité des réponses constatées sur la Fig. 9 est due à des variantes individuelles ; en effet certains répondent à la stimulation d'emblée, d'autres progressivement.

Seul un malade (cas 6) fait exception et ne répond que faiblement à l'HCG. Cette insuffisance de réponse à la stimulation est confirmée par la biopsie testiculaire du malade qui n'a montré que de rares cellules de Leydig. Par ailleurs quand les cellules de Leydig sont normales, la réponse à la stimulation est toujours bonne (cas 5, 7 et 8).

Les résultats des dosages de testostérone plasmatique conduisent à des conclusions semblables à celles établies à partir des dosages dynamiques urinaires.

En effet l'intensité de la réponse testiculaire à la stimulation dépend de la bonne conservation des cellules de Leydig.

Signalons enfin que le malade (cas 6) présente un taux de base de gonadotrophines très augmentée :

1er dosage	FSH	37 m UI/ml
	LH	30 m UI/ml
2ème dosage	FSH	34 m UI/ml
	LH	28 m UI/ml

Cette augmentation des gonadotrophines est due à la régression du rétro-contrôle exercé par la testostérone plasmatique dont le taux est nettement abaissé, accompagnée d'une absence de spermatogénèse.

D'autre part ce même malade manifeste une bonne réponse des gonadotrophines sous LH - RH ce qui confirme que le déficit sécrétoire testiculaire n'est pas dû à une cause centrale mais à une insuffisance gonadique.

La réponse de la dihydrotestostérone à la stimulation sous HCG est assez proche en intensité de celle trouvée pour la testostérone. Les courbes ne semblent pas décalées dans le temps ce qui permet de supposer une origine testiculaire de la DHT plasmatique au cours du test.

Lorsque le taux de base est normal la réponse à la stimulation est semblable à celle des sujets normaux ; si le taux de base est inférieur à la normale la réponse à la stimulation peut également être normale (courbes 2 et 5). Fig. 10.

Seul le malade (cas 6) ayant des cellules de Leydig rares donne une faible réponse à la stimulation ce qui paraît confirmer l'origine testiculaire très proche de la testostérone et de la DHT.

Chez le paraplégique, la réponse de l'oestradiol - 17β à la stimulation à l'H.C.G. paraît moins importante que celle retrouvée chez les sujets normaux (Fig. 11). Ceci est vrai aussi bien pour les malades ayant un taux de base normal ou à la limite de la normale. Par ailleurs l'augmentation de l'oestradiol - 17β ne se prolonge pas dans le temps ; tout se passe comme s'il existait un phénomène d'épuisement à la stimulation à partir de la deuxième injection.

Chez les paraplégiques, la biopsie testiculaire a révélé que 72 % des 39 malades examinés avaient un tissu interstitiel scléreux ; état irréversible et qui peut provoquer à la longue une atrophie testiculaire.

Cinq des six malades présentent une réponse faible en oestradiol - 17 β ; quatre malades ont subi une biopsie testiculaire ; trois ont un tissu interstitiel scléreux (cas 1, 4 et 6). Le quatrième (cas 5) qui présente un tissu interstitiel normal est celui dont la réponse est satisfaisante à la stimulation puisque l'oestradiol - 17 β augmente de 381 % à la deuxième injection.

Nous développerons dans la discussion la signification de l'oestradiol - 17 β d'origine testiculaire.

On peut rapprocher de nos résultats chez 8 blessés médullaires ceux obtenus par THOMAS, RONALD et coll. (198 bis) chez 5 paraplégiques. La figure (12) schématise la réponse de la testostérone plasmatique à la stimulation.

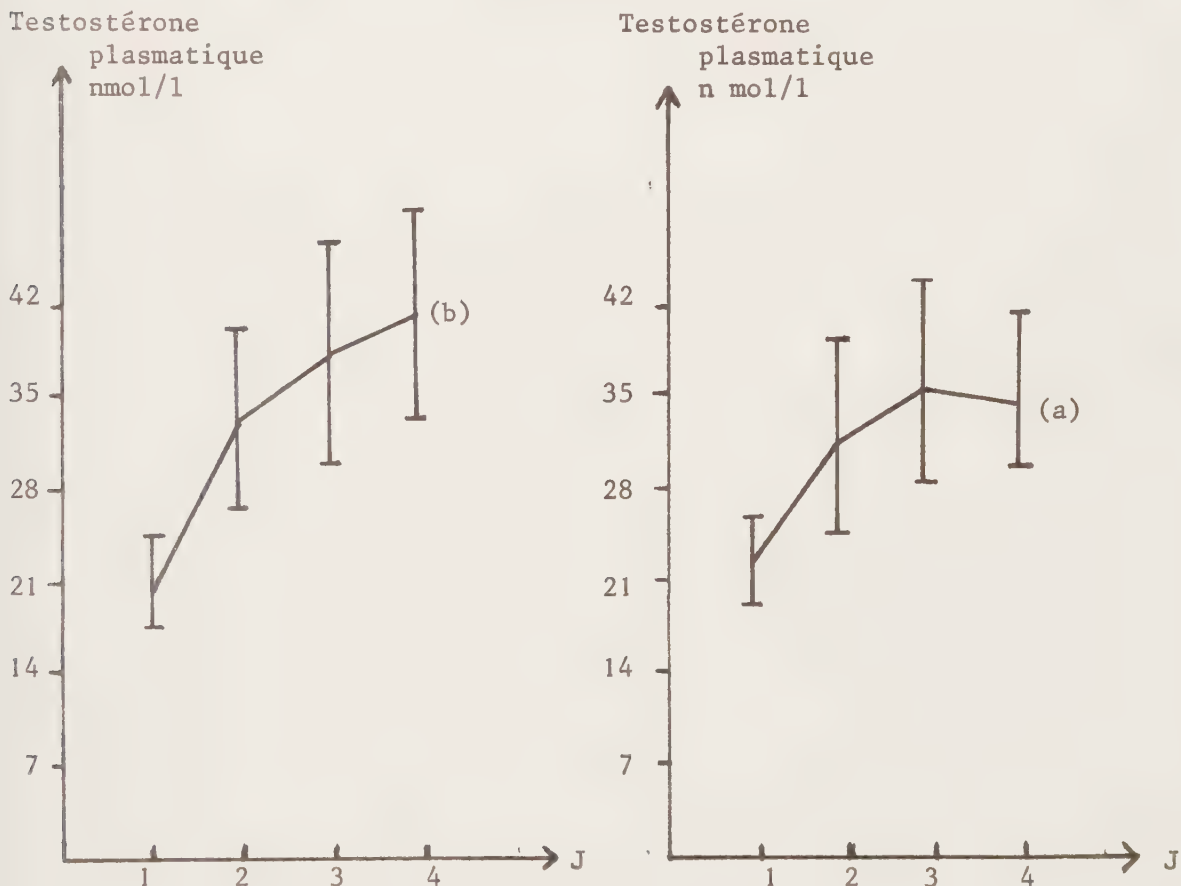


FIGURE 12 : Variations de la testostérone plasmatique sous gonadotrophines plasmatiques.

- a) Résultats chez 8 paraplégiques sous 5000 UI x 3
(travail personnel)
- b) Résultats chez 5 paraplégiques sous 2000 UI x 2
(THOMAS, RONALD et coll). (198 bis)

La réponse rapprochée des deux résultats à des doses non identiques d'HCG est due probablement à une provenance différente des gonadotrophines.

2.8. Dosage des gonadotrophines plasmatiques.

Les deux sécrétions testiculaires se trouvent commandées par les hormones gonadotropes sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse. Ainsi, la folliculostimuline (FSH) agit sur l'épithélium germinale pour induire le processus complet de la spermatogénèse, alors que l'hormone stimulant les cellules interstitielles (ICSH) ou (LH) incite celles-ci à sécréter des androgènes (97, 176).

Les dosages des gonadotrophines plasmatiques ont été effectués au Centre de Médecine nucléaire (Service du Pr BIZOLLON) selon la technique radio-immunologique de FRANCHIMONT (52). Les valeurs normales sont comprises entre :

F S H	2.5 - 13 m UI/ml
L H	4 - 20 m UI/ml.

Les résultats chez 66 malades paraplégiques sont rassemblés dans le tableau suivant :

NOM	AGE	FSH m UI/ml	LH m UI/ml	Spermatogénèse	Testostérone plasmatique n mol/l
1. M.A.	24	13	13	Absente	27.16
2. A.B.	19	9.5	19	Absente	
3. M.B.	33	9	15	Absente	
4. P.B.	18	5	10		
5. Y.B.	19	10.5	14	Présente	
6. J.L.B.	18	8	13	Absente	19.95
7. R.C.	23	8	14	Bloquée	18.90
8. M.C.	38	3.5	8	Bloquée	20.30
9. P.C.	23	< 1.2	3	Présente	
10. M.D.	37	12	10		15.08
11. M.D.	35	16.5	35		25.20
12. H.D.	39	16	26		3.53
13. A.D.	24	6	19.5		21.59
14. C.D.	33	7	16	Présente	24.85

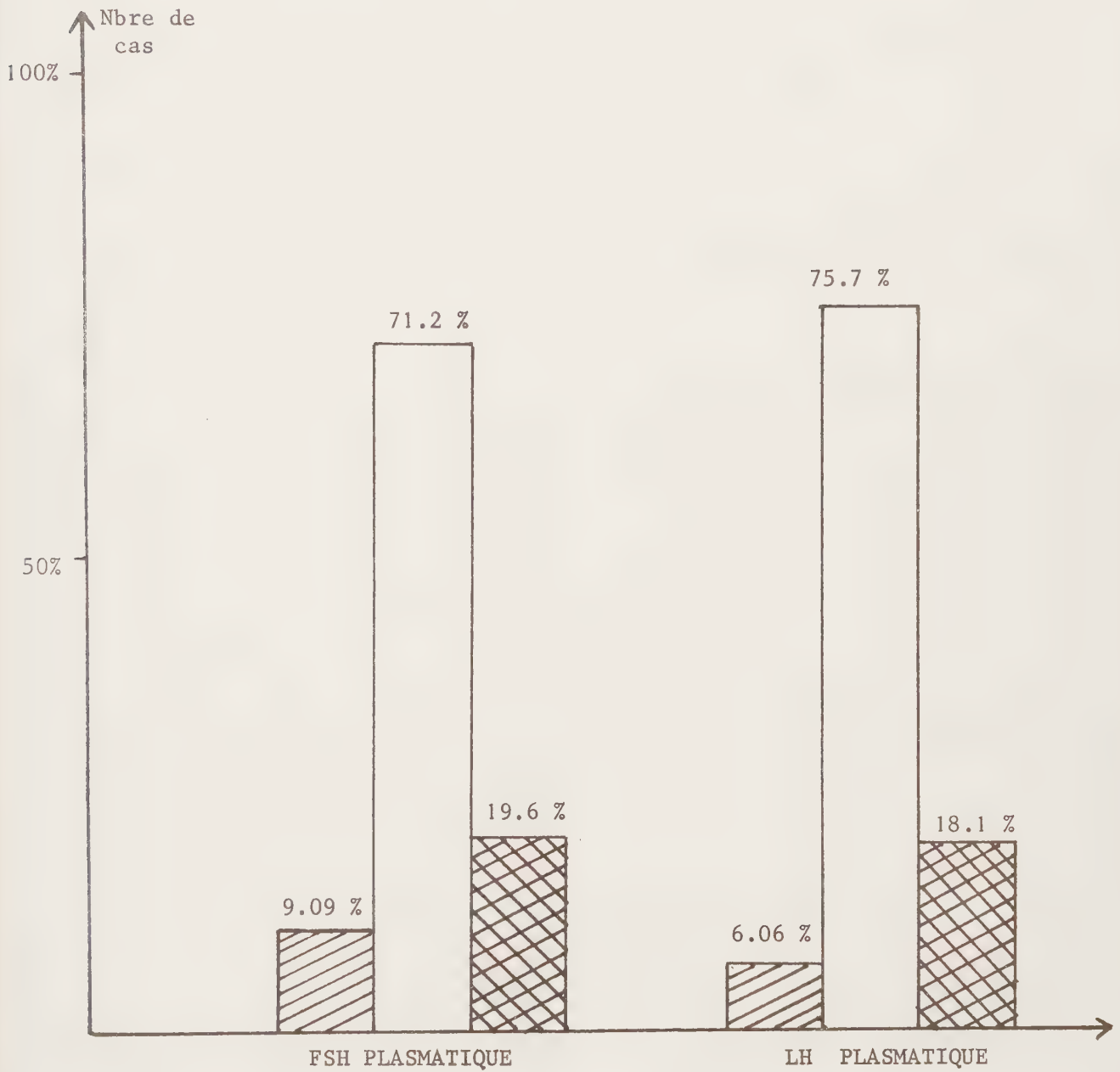
NOM	AGE	FSH m UI/ml	LH m UI/ml	Spermatogenèse	Testostérone plasmatique n mol/l
15. F.D.	23	4	10	Présente	
16. M.D.	19	5	9	Bloquée	15.40
17. J.DS.	29	4	6	Présente	27.65
18. S.E.	20	34	28	Absente	12.77
19. M.E.	27	3	7		17.74
20. J.F.	36	4	9		22.12
21. R.F.	26	8.5	16	Présente	31.57
22. F.G.	24	3	7	Présente	
23. A.G.	18	< 1.2	8.9	Présente	15.36
24. M.G.	23	5	16	Présente	
25. JC.J.	22	12	13		19.60
26. P.K.	20	5	3	Bloquée	
27. A.K.	22	10	18	Absente	28.17
28. P.L.	22	4.5	5	Présente	24.60
29. Y.L.	22	2.5	6	Absente	
30. D.M.	17	12	9.5	Bloquée	29.05
31. F.M.	27	2.5	19.5	Bloquée	19.60
32. A.M.	23	0.5	9	Bloquée	
33. J.M.	20	< 1.2	8		4.62
34. A.M.	30	3	13.5	Présente	
35. I.M.	31	27	26	Absente	
36. C.M.	20	2.5	9.5	Présente	46.55
37. J.C.P.	28	7	30	Présente	21.00
38. M.P.	36	5.5	7	Présente	14.10
39. CL.P.	28	21	10.5	Absente	
40. S.P.	20	< 1.2	5	Présente	
41. S.P.	20	12	17	Présente	
42. M.P.	19	4.5	4.5	Présente	
43. B.P.	28	3	11	Absente	24.85
44. B.P.	28	3	6	Présente	19.95
45. L.R.	38	6	8	Présente	
46. G.R.	19	16	21	Absente	
47. G.R.	20	11	10		21.00
48. B.S.	28	1.5	5	Présente	
49. W.S.	22	3	10		8.57
50. CL.S.	40	3	12	Présente	13.44

NOM	AGE	FSH m UI/ml	LH m UI/ml	Spermatogenèse	Testostérone plasmatique n mol/l
51. P.S.	18	1.5	8	Présente	
52. B.V.	36	12	13	Absente	32.90
53. G.T.	22	13	8	Présente	
54. R.Z.	33	3.5	9.5		28.14
55. R.A.	60	10	23	Présente	37.10
56. M.B.	54	26	57		13.30
57. A.B.	55	20	21.5		
58. M.C.	42	14.5	11		9.10
59. M.C.	46	19	32	Absente	
60. F.C.	52	12	14		13.30
61. J.F.	61	3.8	3.5	Présente	
62. P.L.	52	15	20		16.80
63. J.M.	48	9	7	Présente	19.25
64. J.P.B.	53	19	25	Absente	22.75
65. D.R.	46	4.5	21	Présente	
66. C.V.	48	14	16	Absente	

Les résultats des gonadotrophines plasmatiques sont rassemblés en trois catégories dans le tableau suivant :

	FSH < 2.5 mUI/ml LH < 4 mUI/ml	FSH 2.5-13 mUI/ml LH 4-20 mUI/ml	FSH > 13 mUI/ml LH > 20 mUI/ml
FSH plasmatique 66 cas	6 cas 9.09 %	47 cas 71.2 %	13 cas 19.6 %
LH plasmatique 66 cas	4 cas 6.06 %	50 cas 75.7 %	12 cas 18.1 %

La représentation des taux de chaque gonadotrophine plasmatique en trois groupes est donnée par la figure suivante :



Résultats inférieurs aux valeurs usuelles



Résultats identiques aux valeurs usuelles



Résultats supérieurs aux valeurs usuelles.

Interprétation :

Il n'existe pas chez l'homme de variations physiologiques avec l'âge de la sécrétion des gonadotrophines ; c'est la raison pour laquelle nous avons rassemblé la totalité des résultats en un seul groupe d'âge.

Il ressort de nos résultats que :

- . la sécrétion des gonadotrophines plasmatiques est normale dans 71 - 75 % des cas.

- . Pour pouvoir dire que les quelques résultats inférieurs aux valeurs usuelles 6 - 9 % des cas résultent d'une insuffisance centrale, il faut pratiquer des tests de stimulation au LH - RH pour juger la réponse de la glande hypophysaire à la stimulation. Le résultat de ce test sera exposé et discuté ultérieurement.

- . D'autre part, 18 - 19 % des malades ont un taux de gonadotrophines plasmatiques supérieur aux valeurs usuelles.

La relation entre la sécrétion augmentée de FSH et LH d'une part, l'état de la spermatogénèse et le taux de testostérone plasmatique d'autre part sera envisagée dans la discussion générale.

2.9. Dosage dynamique des hormones hypophysaires (test au LH - RH).

De nombreux travaux ont montré que l'utilisation du test au LH - RH permettait une meilleure évaluation de la fonction gonadotrope dans diverses affections hypophyso-gonadiques.

Le LH - RH récemment isolé et synthétisé est un décapeptide de poids moléculaire 1181.

L'injection de LH - RH à l'homme provoque la libération des gonadotrophines antéhypophysaires puis dans un second temps une synthèse suivie de libération de ces mêmes gonadotrophines. La réponse vis à vis de la sécrétion de LH est plus rapide et plus intense que celle obtenue avec la FSH.

Après stimulation par deux ampoules de 50 μ g de LH - RH, la LH présente normalement un pic à la trentième minute de $47,3 \pm 6,5$ m UI/ml et la FSH un pic retardé à la 50 ème minute de $17,2 \pm 7,5$ m UI/ml. Fig. 13 (200 - 8 - 35 - 182)

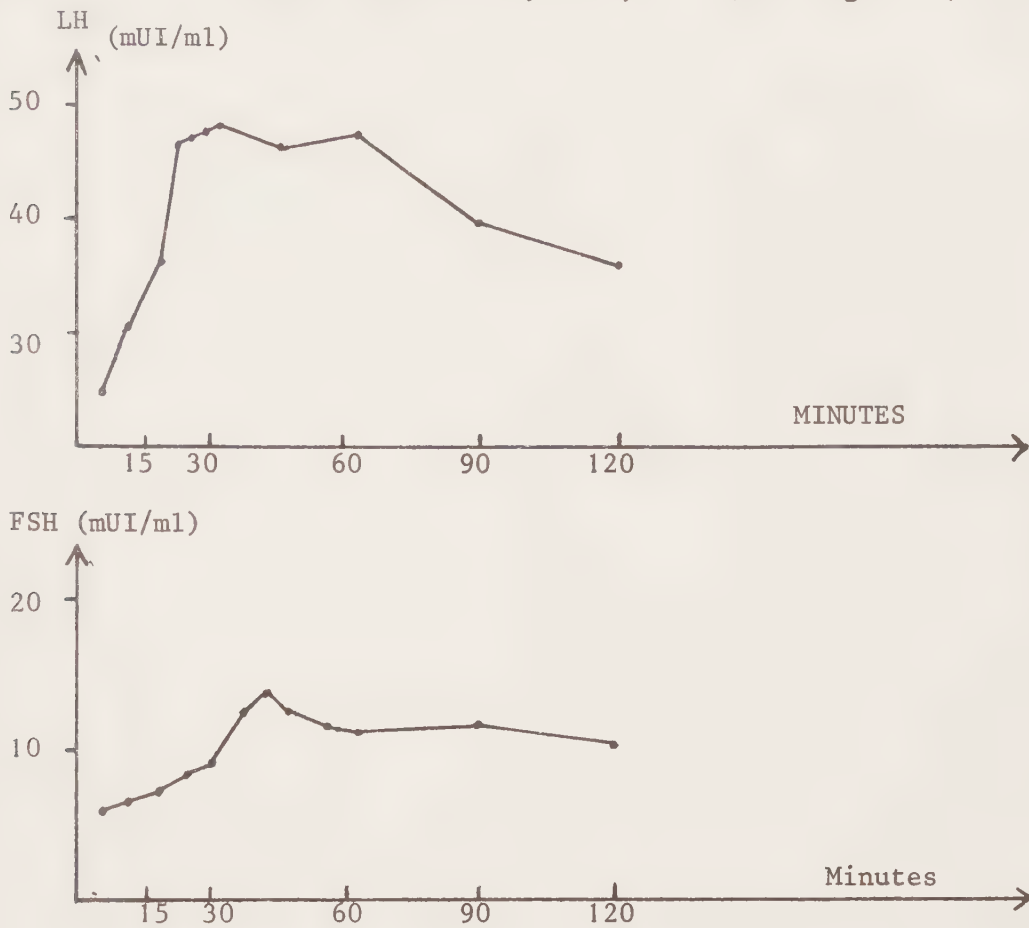


FIGURE 13 : Concentration plasmatique de FSH - LH après injection de deux ampoules de 50 μ g de LH - RH.

En l'absence de réponse au LH - RH, le taux sous stimulation reste identique au taux de base.

Les résultats obtenus chez 36 sujets paraplégiques sont rassemblés dans le tableau suivant :

F S H PLASMATIQUE			L H PLASMATIQUE		
	Réponse + au LH-RH	Absence de réponse		Réponse + au LH-RH	Absence de réponse
Taux de base normal 2.5-13 mUI/ml 28 cas	19 cas 67.8 %	9 cas 32.14 %	Taux de base normal 4-20mUI/ml 30 cas	30 cas 100 %	
Taux de base bas < 2.5mUI/ml 2 cas		2 cas 100 %	Taux de base bas < 4 mUI/ml 1 cas	1 cas 100 %	
Taux de base élevé > 13 mUI/ml 6 cas	6 cas 100 %		Taux de base élevé > 20 mUI/ml 5 cas	5 cas 100 %	

Interprétation :

. Tous les malades soit 100 % des cas répondent par une sécrétion de LH normale à la stimulation par le LH - RH

. La réponse en FSH est moins nette : chez 70 % des sujets, elle est normale ; elle est absente chez 30 % des malades.

. Il est à noter l'absence de réponse de la FSH lors de la stimulation chez 2 malades ayant un taux de départ inférieur à la normale. On peut émettre l'hypothèse d'un dysfonctionnement hypophysaire secondaire au traumatisme crânien consécutif à l'accident.

2.10. Dosage dynamique de la testostérone plasmatique après stimulation au LH - RH :

Le LH - RH déclenche la sécrétion de LH qui va accroître au niveau testiculaire la sécrétion des stéroïdes sexuels.

La libération de LH dès la 15ème minute après injection intra-veineuse de 100 μ g de LH - RH provoque une élévation de la testostérone plasmatique qui peut atteindre 25 à 50 % par rapport au taux de base entre la 60ème et la 120ème minute après l'injection (Fig. 14) (35).

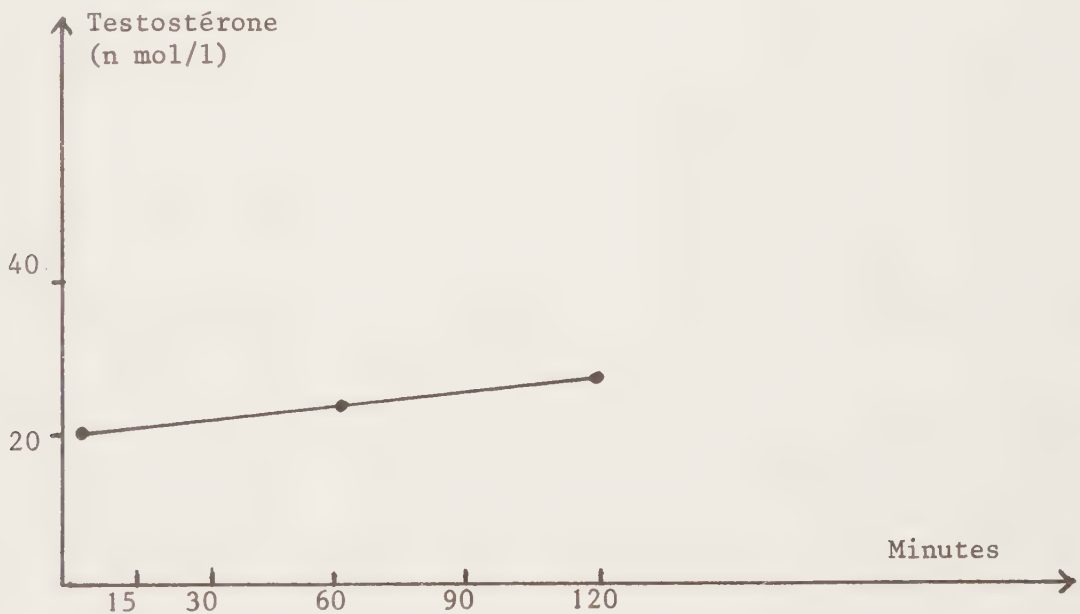


FIGURE 14 : La concentration plasmatique de la testostérone après injection IV de 100 μ g de LH - RH.

La réponse est faible mais ceci ne doit pas étonner puisque l'effet du LH - RH sur le testicule est indirecte.

Les résultats obtenus chez 18 malades hospitalisés sont rassemblés dans le tableau suivant :

NOM	AGE	Testostér. plasmatique tx de base n mol/l	Test au LH - RH					% de réponse maximale	LH Taux de base	LH réponse au LH - RH	Cellules de Leydig
			15'	30'	45'	60'	120'				
1. B.V.	36	32.90	30.69	37.52	39.34	32.58	32.23	20 %	Normal	Bonne	Normales
2. J.M.	38	17.92	16.03	20.89	23.87	21.24	18.44	34 %			
3. P.S.	18	16.80					18.90	13 %	Normal		
4. JLB.	18	19.95			17.15			Pas de réponse	Normal	Bonne	
5. M.D.	35	25.20			19.45			Pas de réponse	Elevé		
6. D.M.	17	29.05	22.40				22.75	Pas de réponse	Normal	< à la Nor- male	Rares
7. C.R.	20	21	18.90				19.25	Pas de réponse	Normal	Bonne	Anormales
8. B.P.	18	19.95			16.45			Pas de	Normal	< à la Nor- male	
9. P.B.	18	16.60	22.75				26.60	Pas de réponse	Normal	Bonne	
10. R.C.	23	18.90		19.25				2 %	Normal	Bonne	
11. M.C.	38	20.30	15.75			17.15		Pas de réponse	Normal	Bonne	
12. M.D.	19	15.40				19.25	13.65	25 %	Normal	Bonne	Normales
13. J.F.	36	22.12	21				22.05	Pas de réponse	Normal	Bonne	Normales
14. P.L.	52	16.80	17.85			21		25 %	Elevé	Bonne	
15. JCJ.	22	17.32			21.35			23 %	Normal	Bonne	
16. P.L.	22	24.50					27.65	13 %	Normal	Bonne	
17. M.B.	54	13.30			16.10			17 %	Elevé	Bonne	
18. JPB.	53	22.75	18.90				27.30	20 %	Elevé	Bonne	Rares

Interprétation :

Il ressort de ces résultats que :

. 10 cas sur 18 soit 56 % des malades testés ont une réponse de testostérone plasmatique positive à la suite de l'injection de LH - RH.

. 2 cas sur 18 soit 11 % des malades ont une réponse de LH plasmatique sous LH - RH inférieure à la limite normale. On peut envisager un dysfonctionnement hypophysaire chez les malades qui se traduit par l'absence de l'augmentation de la testostérone plasmatique.

. Malheureusement la biopsie testiculaire n'a pu être réalisée systématiquement pour les malades ; cependant toutes les fois que les cellules de Leydig étaient anormales ou rares la réponse à la stimulation au LH - RH était nulle ou faible (cas n° 6 - 8 - 10 - 18).

-:-

3. LE SPERMOGRAMME.

=====

Les caractéristiques d'un spermogramme normal sont réunies dans le tableau suivant : (127)

Volume de l'éjaculat	2 à 5 ml
Numération des spermatozoïdes	60 à 180 millions/ml
Mobilité	Immédiate = 70 % 6ème heure = 50 % 24ème heure = 10 %
Formes anormales	< 30 %
Formes immatures	< 5 %

Chez les blessés médullaires, le sperme est obtenu soit spontanément après masturbation ou coït, soit après injection intra-rachidienne de néostigmine. L'éjaculation est souvent, dans ce cas, longue à obtenir et sans force. Il faut laisser sur la verge un préservatif pendant au moins trois heures et pratiquer systématiquement un sondage vésical.

Les résultats de 11 spermogrammes obtenus au laboratoire de l'hôpital Henry Gabrielle sont rassemblés dans le tableau suivant :

S P E R M O G R A M M E							
NOM	AGE	Volume / ml	Nbre de sperma- tozoïdes / ml	Mobilité	Morpho- logie	Spermato- genèse	FSH plasma- tique m UI/ml
1. CL.P.	28		0			Absente	21
2. J.K.	46	4.6	115 millions	Normale	Normale		
3. G.R.	19	2	0			Absente	16
4. JC.P.	28	3.5	43 millions	Normale	Normale	Présente	7
5. P.K.	20		0			Bloquée	5
6. C.H.	25	2.8	160.000	0	Mauvaise	Présente	
7. F.R.	26	2	41 millions	Normale	Normale	Présente	8.5
8. M.B.	33	2.3	0			Absente	19.5
9. J.F.	36	0.4	63 millions	Normale	Normale		4
10. B.V.	36		< 1 million			Absente	12
11. M.A.	23		0			Bloquée	19.5

TABLEAU 10 : Résultats du spermogramme chez 11 blessés médullaires.

Interprétation :

Il ressort de ce tableau que :

- . 7 fois sur 11 le spermogramme est mauvais soit 63,6 % des cas.
- . 2 fois sur 11 le spermogramme est convenable soit 18,18 % des cas.
- . 2 fois sur 11 le spermogramme est très bon soit 18,18 % des cas.

Il est à noter que la FSH plasmatique est particulièrement élevée quand le nombre de spermatozoïdes est nul ou très bas.

Ces valeurs de FSH sont conformes à celles retrouvées dans la littérature en cas d'insuffisance sécrétoire exocrine. Dans une publication récente, LUGA et coll. (118) trouvent une relation entre l'aspect quantitatif de la spermatogénèse et la sécrétion de FSH comme en témoigne la relation trouvée entre le nombre de spermatozoïdes déterminé sur les coupes histologiques et la teneur de FSH plasmatique. Les concentrations plasmatiques de FSH sont d'autant plus basses que le nombre des spermatozoïdes s'élève dans l'éjaculat.

-:-

4. LA BIOPSIE TESTICULAIRE.

=====

Les biopsies testiculaires des malades que nous avons explorés ont été pratiquées par le Docteur LERICHE sous anesthésie générale. La biopsie bilatérale n'a pas été réalisée sauf en cas d'asymétrie macroscopique des testicules. L'histologie était en effet parfaitement comparable pour les deux testicules lorsqu'elle a été pratiquée chez des sujets sans asymétrie.

La biopsie testiculaire a été interprétée au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital de la Croix-Rousse (Service du Pr. Agr. J.L. VAUZELLE).

L'examen histo pathologique en microscopie photonique a porté essentiellement sur :

- Les tubes séminifères : leur diamètre, l'activité spermatogénétique et l'état du syncytium de Sertoli.
- La membrane péri-tubulaire qui peut présenter une sclérose ou une hyalinose.
- Le tissu interstitiel à la recherche d'une sclérose, d'un oedème et sur l'analyse qualitative des cellules de Leydig.

Les résultats des 59 biopsies testiculaires figurent dans le tableau suivant :

SPERMATOGENESE	Présente	Bloquée	Absente
Age 18 - 40 ans (48 cas)	23 cas 47.9 %	11 cas 22.9 %	14 cas 29.1 %
Age > 40 ans (11 cas)	6 cas 54.5 %	2 cas 18.1 %	3 cas 27.2 %

MEMBRANE BASALE	Normale	Epaissie ou scléreuse
Age 18 - 40 ans (34 cas)	10 cas 29.4 %	24 cas 70.5 %
Age > 40 ans (5 cas)	1 cas 20 %	4 cas 80 %

CELLULES DE SERTOLI	Rares	Abondantes et hyperplasiques	Vacuolisées
Age 18 - 40 ans (25 cas)	0	13 cas 52 %	12 cas 48 %
Age > 40 ans (10 cas)	0	4 cas 40 %	6 cas 60 %

TISSU INTERSTITIEL	Normal	Scléreux	Oedémateux
Age 18 - 40 ans (41 cas)	10 cas 24.3 %	30 cas 73.1 %	1 cas 2.4 %
Age > 40 ans (7 cas)	2 cas 28.5 %	5 cas 71.4 %	0

CELLULES DE LEYDIG	Normales	Anormales	Rares	Hyperplasiques	D'aspect peu fonctionnel	Groupées en amas
Age 18 - 40 ans (33 cas)	16 cas 48.4 %	1 cas 3 %	10 cas 30.3 %	1 cas 3 %	1 cas 3 %	4 cas 12.1 %
Age > 40 ans (8 cas)	2 cas 25 %	1 cas 12.5 %	2 cas 25 %	1 cas 12.5 %	2 cas 25 %	0

Interprétation :

Chez 59 malades, la spermatogénèse était présente dans 50.8 % des cas. Toutes les fois qu'un spermogramme a été pratiqué on trouve une très bonne corrélation entre une spermatogénèse absente ou bloquée et un spermogramme nul ou déficient 100 % des cas (Tableau 10). De même le spermogramme est bon quand la spermatogénèse est présente.

La biopsie testiculaire a le mérite de préciser que l'oligo ou l'azospermie constatée est bien de nature sécrétoire et non excrétoire par obstacle sur les voies excrétrices.

Sur 39 biopsies, la membrane basale a pu être étudiée ; dans une forte proportion 72 % des biopsies effectuées, on constate une sclérose de la membrane basale des tubes classiquement source d'atrophie testiculaire lorsqu'elle est importante et qu'elle persiste longtemps.

Les cellules de Sertoli ont été étudiées sur 48 biopsies : dans 48.5 % des cas, elles apparaissent plus nombreuses et hyperplasiques et dans 51,4 % vacuolisées. De tels aspects s'observent dans certains oligo et azospermies ou lorsque la spermatogénèse paraît bloquée.

En outre, au niveau des structures endocrines du testicule, on constate une sclérose du tissu interstitiel dans 73 % des cas et l'organisation normale des cellules de Leydig dans 48 % des cas.

Toutes ces constatations prouvent que morphologiquement au moins, les testicules de la plupart de ces malades étaient modifiés. Cependant, seules les épreuves de stimulation testiculaire aux gonadotrophines permettent de présager de l'état fonctionnel de la glande endocrine : on constate (malgré tout) que lorsque les cellules de Leydig sont morphologiquement normales, elles gardent un potentiel sécrétoire important d'hormones sexuelles à la suite d'injection de gonadotrophine chorionique HCG. A l'inverse les cellules de morphologie anormale correspondent à une insuffisance voir à une absence de réponse à la stimulation.

Il est donc intéressant de mettre en évidence :

- l'intérêt de la spermatogénèse en biopsie testiculaire pour juger de la sécrétion exocrine de la glande.

- l'intérêt des tests dynamiques de stimulation pour juger de l'état fonctionnel des cellules endocrines testiculaires.



TROISIEME PARTIE
-:-:-:-:-

DISCUSSION GENERALE
-:-:-:-:-

1. LE BILAN HORMONAL STATIQUE ET DYNAMIQUE :

=====

Chez le blessé médullaire, ROBINSON et coll. (168) ont trouvé que les 17 CS sont abaissés chez 5 paraplégiques. COOPER (27) pense qu'un abaissement du taux des 17 CS urinaires serait pathognomonique.

Nous avons constaté que ce même dosage peut être abaissé ou augmenté et il n'est normal que dans 46.8 % des cas.

L'interprétation des résultats des 17 CS neutres totaux est envisagée plus facilement en connaissant la nature des 17 CS excrétés d'où la nécessité de la séparation chromatographique. Les résultats obtenus ont montré que les malades paraplégiques présentent une excrétion de la DHA diminuée dans 72 % des cas et une augmentation de la 11 β OHA dans 75 % des cas. Il semble donc que chez le plus grand nombre de ces sujets la voie ester sulfate soit très réduite alors que la voie conduisant à la 11 β OH A est très active. La fraction A + E est normale ou légèrement augmentée dans 68 % des cas.

GRANT et YEO (61) ont noté que 2 paraplégiques sur 4 avaient des réponses anormales à la suite d'administration de métopyrone et que plusieurs de ces malades avaient une élimination journalière anormale de 17 OH CS. NICHOLAS et coll. (147) par contre ont trouvé que les paraplégiques ont une réponse normale au test d'exploration dynamique hypophyso-surrénalienne.

Nous avons constaté que 30 % des malades que nous avons étudiés avaient une élimination de 17 OH CS en 24 heures supérieure aux valeurs usuelles.

La sécrétion du cortisol jugée d'après l'excrétion des 17 OH CS est normale chez près de la moitié des sujets paraplégiques et ceci bien que les sujets alités depuis longtemps dussent présenter une excrétion de 17 OH CS inférieure de 10 à 20 % aux valeurs usuelles.

Les taux élevés des 17 OH CS ainsi que ceux des 17 CS sont constatés chez 40 % des malades caractérisés par l'augmentation des 11 oxy 17 CS d'origine surrénalienne. Ils semblent confirmer une augmentation de l'activité corticosurrénalienne chez un certain nombre de ces malades paraplégiques : il peut s'agir d'un phénomène d'adaptation, d'une réponse au stress.

D'autre part l'excrétion du glucuronide de testostérone qui nous permet d'avoir une idée de l'activité basale de la glande est abaissée chez un pourcentage assez élevé de blessés médullaires, 46 % des malades rendant compte vraisemblablement d'une diminution de la sécrétion testiculaire.

Nos résultats des dosages plasmatiques testiculaires ont montré que :

58,3 % des malades ont une testostérone plasmatique normale,

70 % des malades ont une DHT plasmatique normale

78,5 % des malades ont l'oestradiol - 17 β plasmatique normale.

Le tissu Leydigien étant la source quasi-exclusive de testostérone, la production est diminuée dans les insuffisances de l'axe hypothalamo-hypophyso-leydigien, quel qu'en soit le niveau.

Dans notre étude, la testostérone plasmatique s'est révélée basse dans 45,4 % lorsque les cellules de Leydig étaient rares ou anormales.

Dans le plasma séminal, il a été signalé, au cours des azoospermies et des oligospermies, un effondrement de la concentration de l'oestradiol - 17 β sans grande modification de l'oestrone. Les oestrogènes plasmatiques, par contre, sont toujours normaux (181 bis).

Nous avons trouvé dans la majorité des cas l'oestradiol - 17 β plasmatique normal. Cependant on a trouvé un seul dosage plasmatique d'oestradiol - 17 β élevé (0.45 n mol/l) chez un sujet de 29 ans qui ne présentait pas par ailleurs des manifestations cliniques de gynécomastie. Certains auteurs ont signalé la survenue d'une gynécomastie chez les traumatisés médullaires. GROSSIORD et BEAULIEU (63) l'ont constaté chez 5 patients. COOPER (26) l'a signalé dans 22 % des cas associé à une atrophie testiculaire.

O'CONNEL (150) signale une gynécomastie dans 25 % des cas.

Pour GROSSIORD il s'agirait d'un trouble segmentaire par lésion directe de la moelle, ou des racines rachidiennes D4, D5, D6 dont dépendent les glandes mammaires ; ces lésions modifiant alors l'aptitude de la glande à répondre aux incitations hormonales.

Pour COOPER la gynécomastie relève d'un dysfonctionnement hépatique entraînant un mauvais catabolisme des oestrogènes circulants.

Chez l'homme stérile, en général, le test LH - RH constitue un moyen d'investigation important dans l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les injections répétées de LH - RH ont pu déclencher une véritable puberté artificielle chez des sujets hypogonadotropes avec normalisation du taux de testostérone (124).

Chez les blessés médullaires, l'élévation du taux de testostérone plasmatique au test LH - RH est positive dans 56 % des cas. On a observé une modération et une absence de réponse dans certains cas. Ceci peut être expliqué en raison d'une atteinte hypophysaire.

Le test de stimulation à l'HCG chez les paraplégiques a révélé que le testicule répond d'une façon très satisfaisante quand les cellules de Leydig sont normales ; par contre quand les cellules de Leydig sont anormales ou rares, le testicule dans la majorité des cas répond faiblement à la stimulation.

Les réponses de la testostérone plasmatique sous stimulation à l'HCG obtenues chez 8 paraplégiques sont similaires à ceux décrits par THOMAS et coll. (198 bis) chez 5 paraplégiques.

La réponse de l'oestradiol - 17β à la stimulation à l'HCG chez 5 des 6 malades que nous avons explorés est moins importante que chez les sujets normaux.

Chez l'homme, le site principal d'aromatisation intratesticulaire semble être le tissu interstitiel (154 bis). Le fait que certaines tumeurs de cellules interstitielles sécrètent des quantités importantes d'oestrogènes corrobore cette hypothèse (54 bis).

Nos résultats ne sont pas surprenants compte tenu que la majorité des malades 72 % ont un tissu interstitiel scléreux et que le système enzymatique de l'aromatase paraît être localisé à ce niveau du testicule.

Par contre un de ces 6 malades a une réponse satisfaisante qui correspond à l'existence d'un tissu interstitiel normal à l'examen histologique.

On peut donc concevoir que les possibilités d'aromatisation dans les tissus interstitiels scléreux soient réduites et limitées ; ce qui provoque un effondrement de la sécrétion d'Oe₂ - 17 β à la suite de la stimulation sous HCG.

2. CORRELATIONS ENTRE PARAMETRES HORMONAUX SANGUINS ET URINAIRES :

Nous avons calculé le coefficient de corrélation entre les différents paramètres des dosages statiques hormonaux et avec l'aide du laboratoire d'Informatique nous avons recherché la signification statistique des résultats.

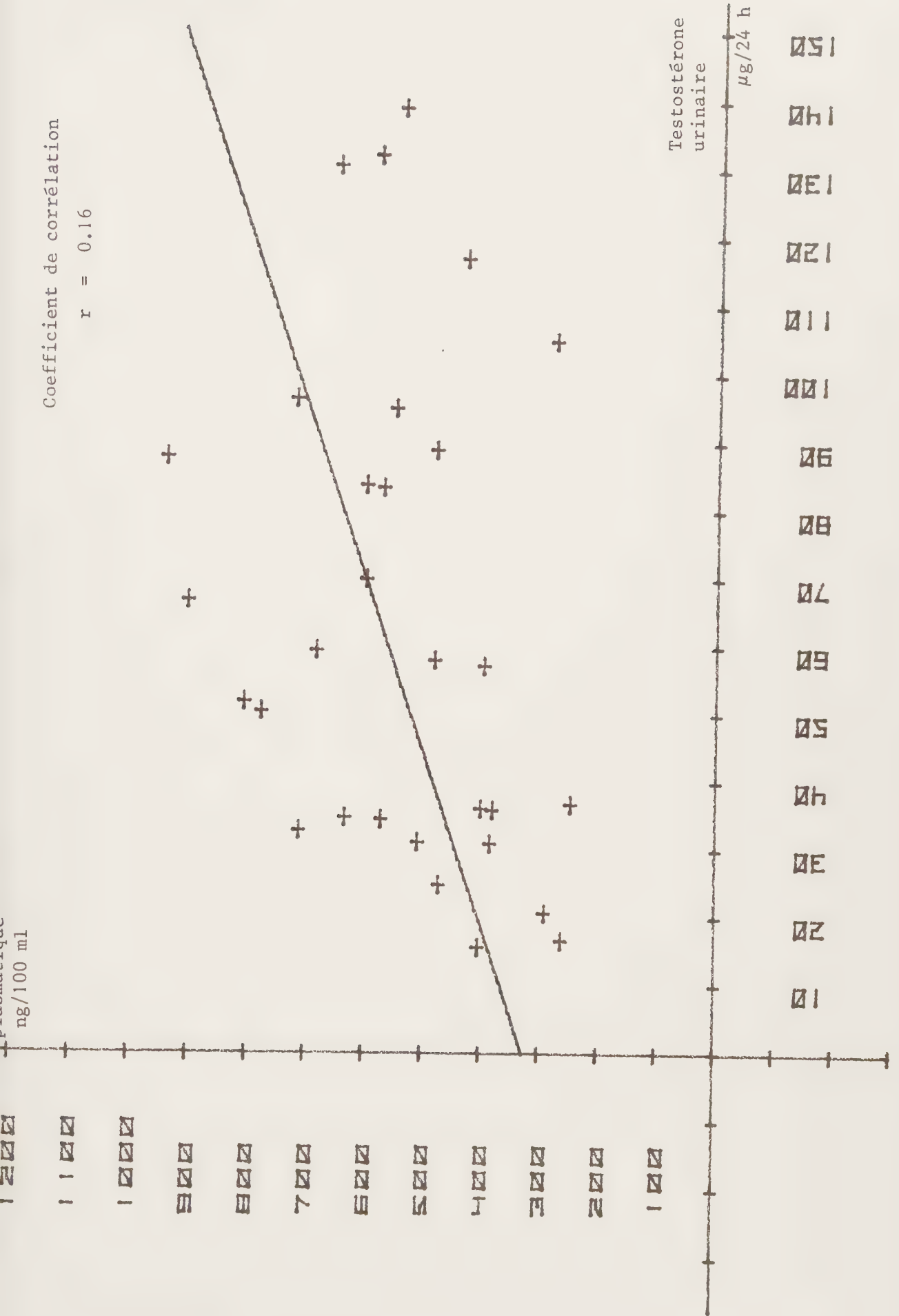
On calcule r = coefficient de corrélation qui est une grandeur sans unité comprise entre -1 et $+1$ et rendant compte de la liaison entre les deux caractères x et y .

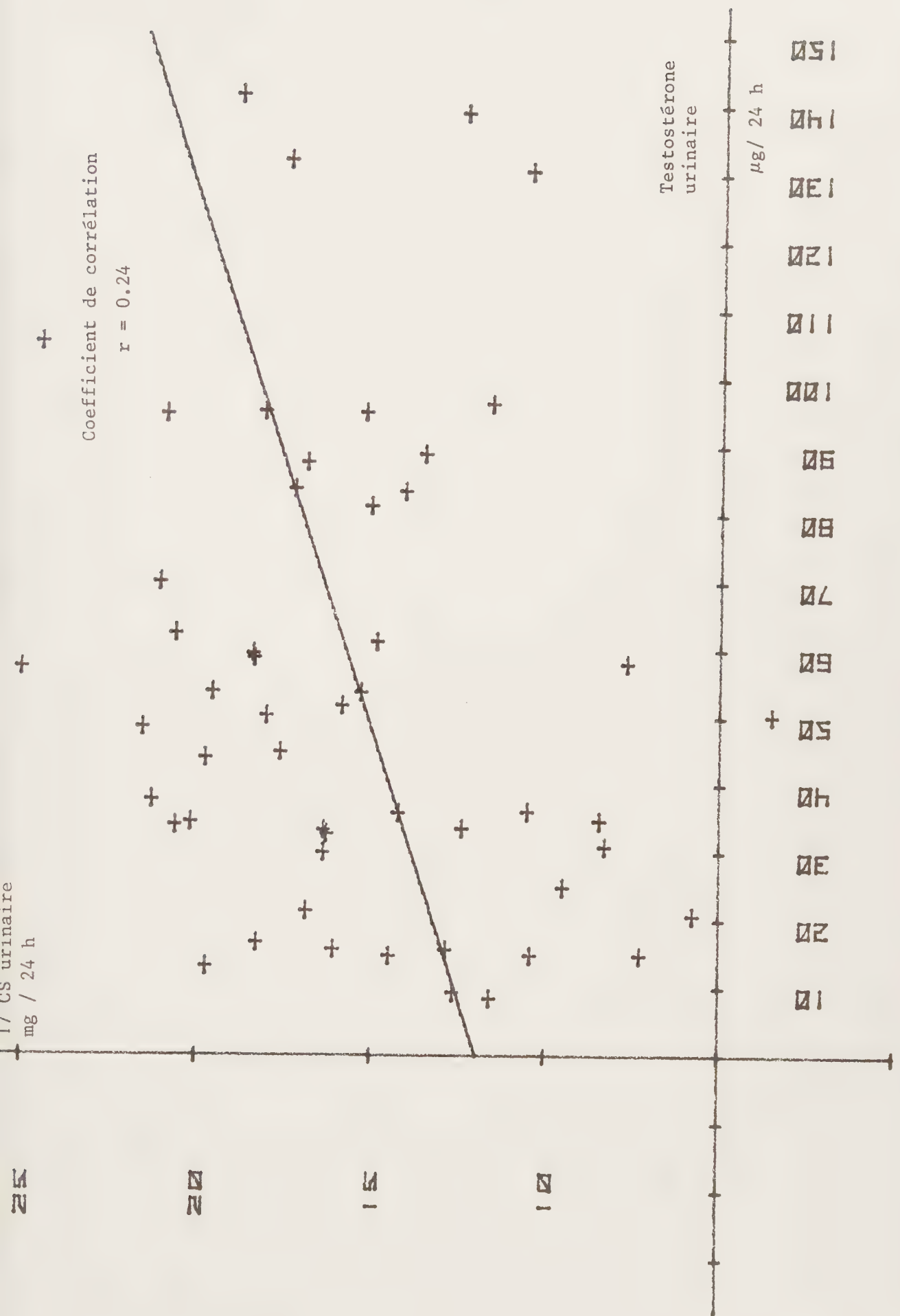
Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

HORMONES STEROIDES	Coefficient de corrélation r	Signification statistique
Testo plasm/Testo urin.	0.16	N.S.
Testo urin/17 CS urin.	0.24	N.S.
Testo plasm/17 CS urin.	0.11	N.S.
Testo plasm/DHT plasm.	0.63	$P < 0.001$
Testo plasm/Oe ₂ plasm.	0.39	N.S.
DHT plasm/Oe ₂ plasm.	0.154	N.S.

N.S. = Non Significative.

En bref, hormis la corrélation entre la testostérone plasmatique et la DHT qui est très hautement significative ($p < 0.001$) ; le coefficient de corrélation des autres paramètres étudiés est non significatif.





resorption
plasmatique
ng/100 ml

Coefficient de corrélation

$$r = 0.11$$

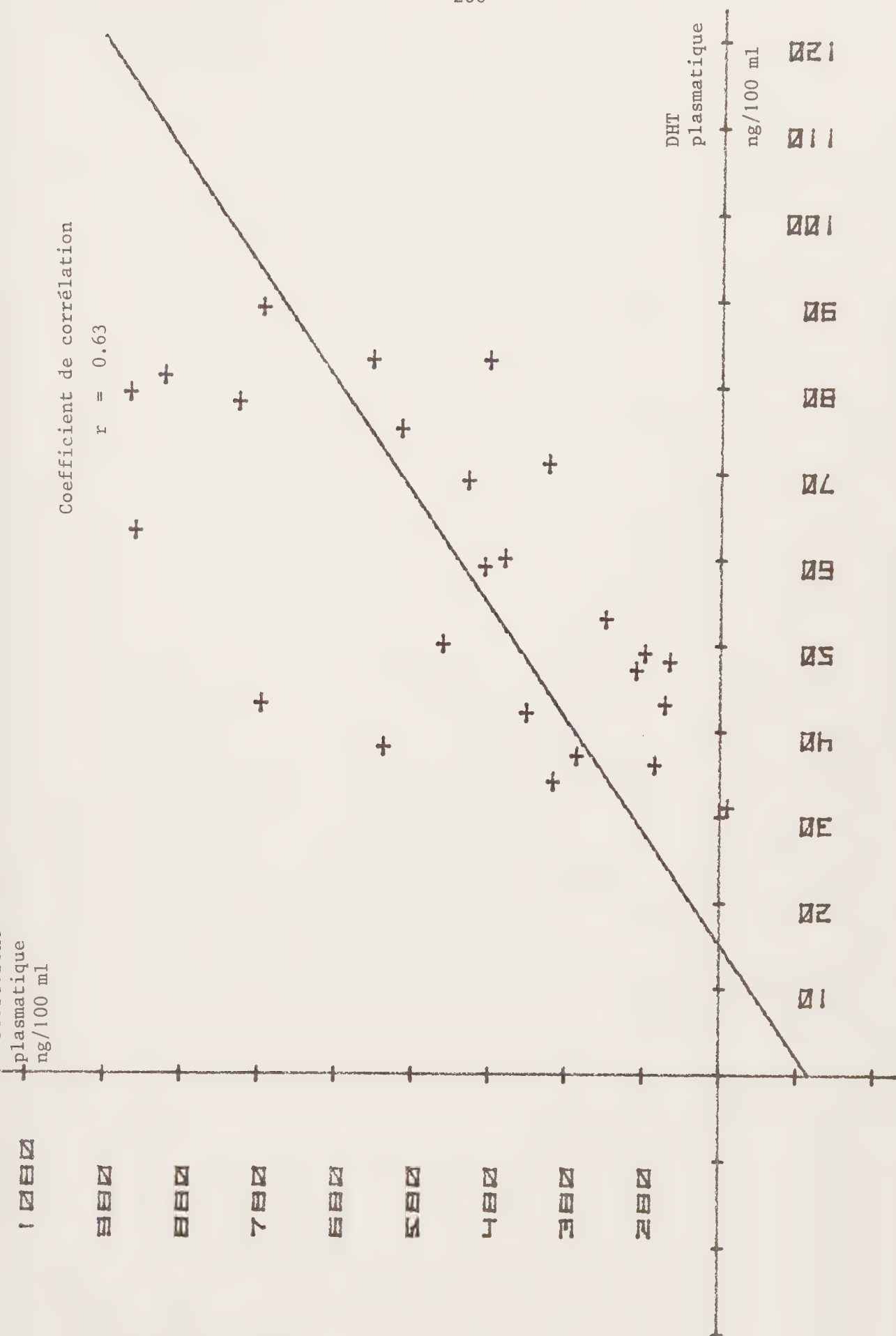
199

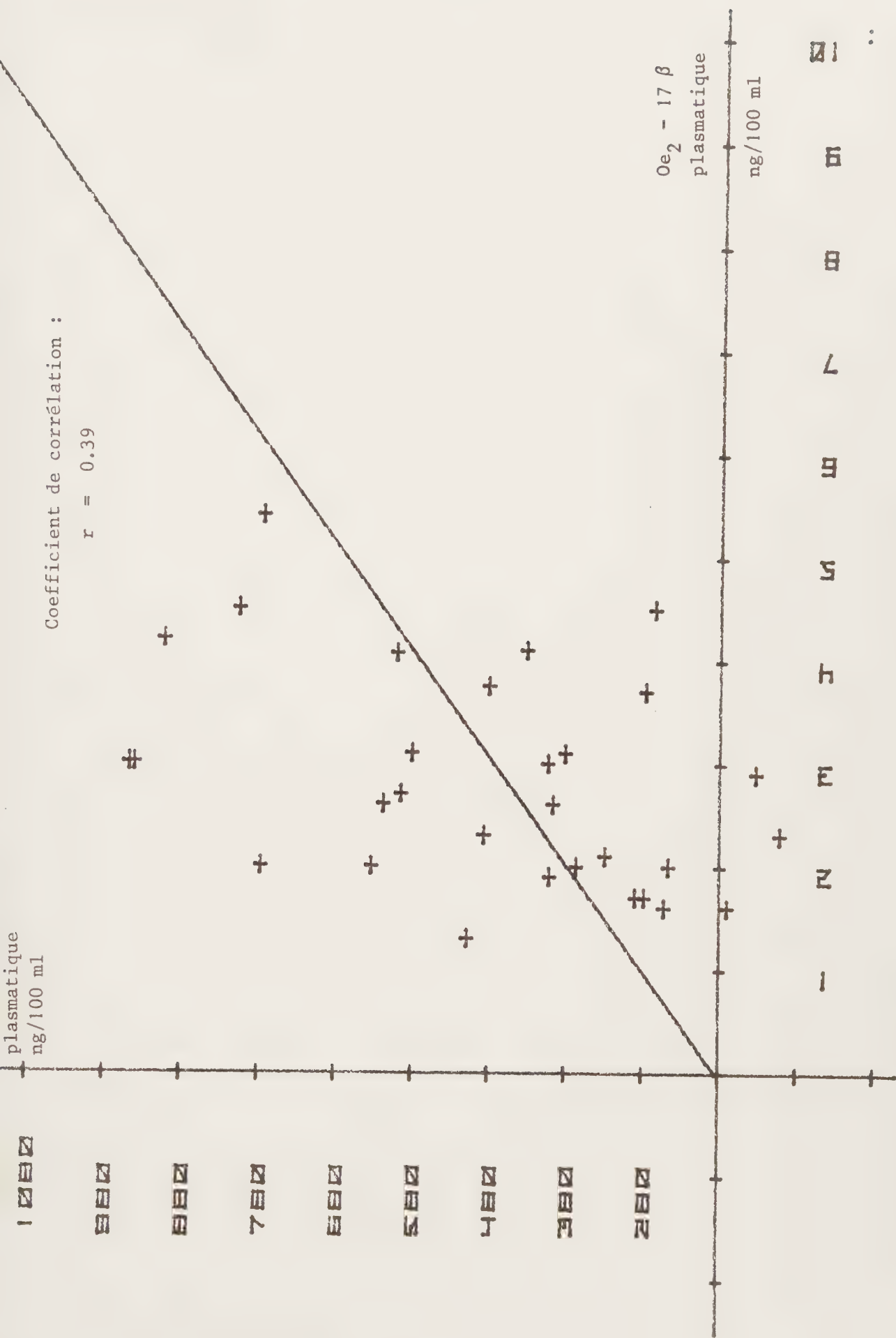
17 CS urinaire

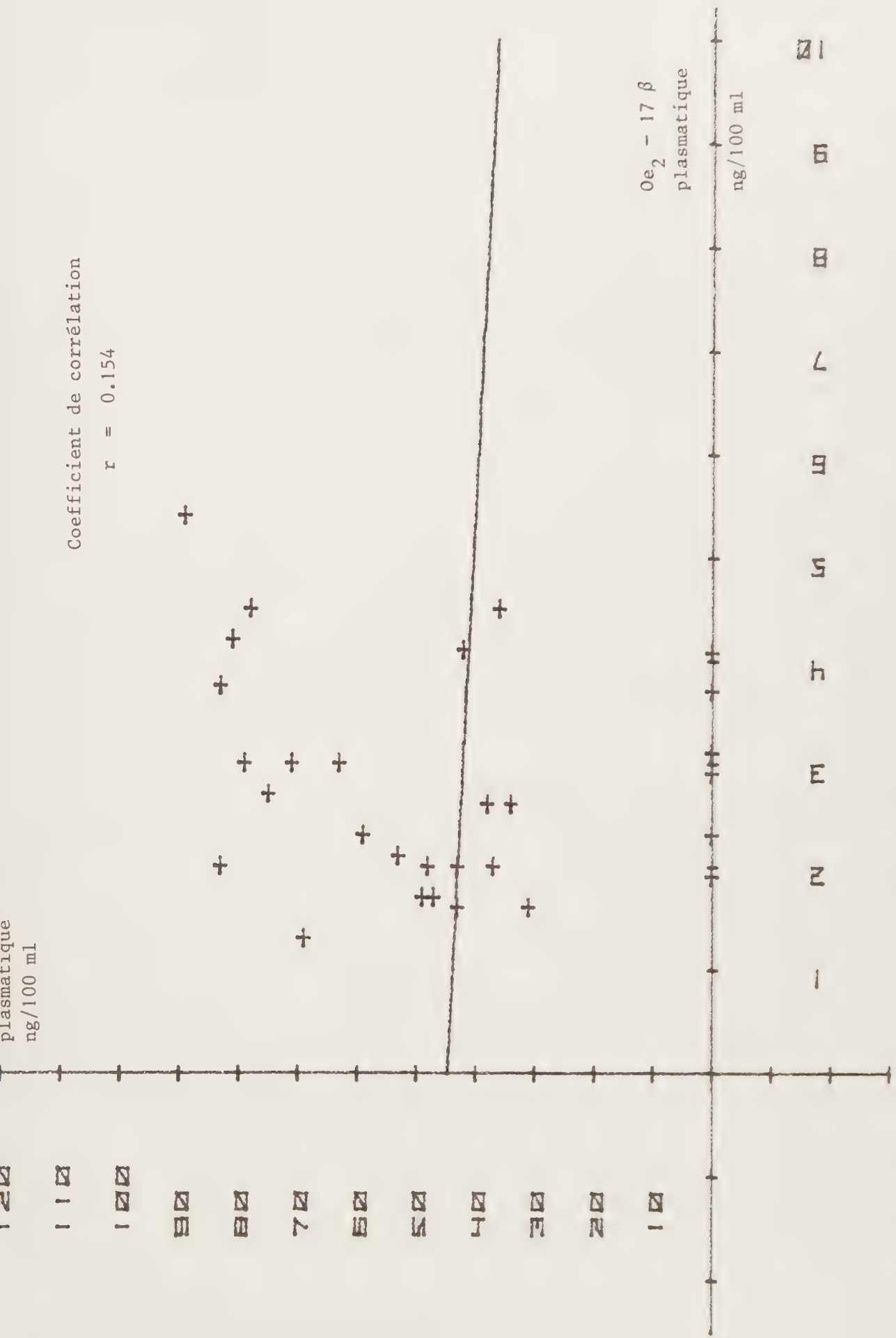
mg/24 h

52

51







Discussion :

Dans le plasma des malades, nous avons trouvé une très bonne corrélation entre la testostérone et la DHT ($r = 0.63$). Ceci n'est pas surprenant mais ne permet pas de conclure quant à l'origine de la DHT. En effet, une corrélation positive doit être obtenue si la DHT est effectivement un produit de sécrétion testiculaire car elle accompagne la testostérone et répond aux mêmes mécanismes de biosynthèse et de sécrétion. Pareillement une corrélation positive peut traduire la transformation périphérique de la T en DHT par les cellules cibles, celles-ci devant être dans une certaine mesure proportionnelle à la quantité de testostérone sécrétée.

En fait chez l'individu normal la DHT plasmatique possède ces deux origines : une origine testiculaire et une origine périphérique par transformation de la testostérone par la 5α - réductase au niveau des cellules cibles. SCHOLLER et coll. (185) ont montré que la concentration moyenne en DHT dans le sang de la veine spermatique était 47,8 fois supérieure à la concentration dans le sang veineux périphérique. D'autre part, ces mêmes auteurs trouvent également chez 16 sujets adultes normaux une très bonne corrélation dans le sang veineux spermatique entre la testostérone et la DHT ($r = 0.74$).

Dans le plasma veineux des paraplégiques nous n'avons trouvé de corrélation significative entre la testostérone et la DHT plasmatiques d'une part, l'oestradiol - 17β d'autre part ($r = 0.39$; $r = 0.154$ respectivement). Nous ne disposons pas de valeurs trouvées chez le sujet normal dans les mêmes conditions. Toutefois SCHOLLER et coll. (185) ont étudié la corrélation dans le sang veineux spermatique entre la testostérone et l'oestradiol - 17β ($r = 0.52$). Il est aisément concevable que dans le sang veineux périphérique la corrélation entre ces deux hormones soit moins satisfaisante que dans le sang veineux spermatique ; en effet, la moitié de l'oestradiol - 17β est d'origine extra-gonadique correspondant à une transformation périphérique de l'oestrone, à une aromatisation de la testostérone.

Le coefficient de corrélation de la testostérone et des 17 CS urinaires est de ($r = 0.11$). Ceci est expliqué par le fait que les 2/3 des 17 CS urinaires sont d'origine surrénalienne et que la testostérone plasmatique est exclusivement testiculaire.

3. DISCUSSION DES RESULTATS EN FONCTION DE L'AGE DES MALADES :

=====

A l'issue de ce travail, il nous a paru intéressant de vérifier si la division des malades en 2 groupes d'âge était justifiée.

Pour répondre à cette question nous avons avec l'aide du laboratoire d'informatique de l'Hôtel-Dieu vérifié si les résultats obtenus pour les différents paramètres présentaient des différences statistiquement significatives.

Nous avons rassemblé dans le Tableau 1 pour chacun des paramètres étudié les résultats du test t de STUDENT sur les 2 groupes d'âge calculé à partir des moyennes obtenues.

Hormones stéroïdes	t_{obs}	Résultat
Testostérone urinaire	0.340	Non significatif
17 CS urinaires	1.430	Non significatif
Le rapport A/E	2.310	$p < 0.05$
17 OH CS urinaires	0.441	Non significatif
Testostérone plasmatique	0.237	Non significatif
DHT plasmatique	0.622	Non significatif
Oe_2 plasmatique	0.417	Non significatif

TABLEAU 1 : Comparaison des moyennes (Test t de STUDENT) dans les deux groupes d'âge 18 - 40 ans et > 40 ans.

Résultat non significatif quand $t_{obs} < 1.67$

On peut conclure de ces résultats qu'il existe :

- une infériorité significative ($p < 0.05$) du rapport A/E chez les sujets ayant plus de 40 ans.

- aucune différence significative pour tous les autres paramètres entre les deux groupes d'âge.

4. RELATION ENTRE L'ASPECT NEUROLOGIQUE ET LES ELEMENTS DE LA BIOPSIE TESTICULAIRE

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant les résultats obtenus chez 50 blessés médullaires.

NOM	AGE	Type de lésion	Niveau neurologique	Spermatogenèse	Tissu interstitiel
1. M.A.	24	Incomplète	Tétraplégie	Absente	Scléreux
2. S.A.	26	Complète	Tétraplégie	Bloquée	
3. A.B.	19	Complète	Dorsaux hauts	Absente	Scléreux
4. Y.B.	19	Incomplète	D8-D9	Présente	Scléreux
5. J.L.B.	18	Complète	D8 - D9	Absente	
6. R.C.	23	Incomplète	Tétraplégie	Bloquée	Scléreux
7. M.C.	38	Incomplète	en dessous de L2	Bloquée	Normal
8. P.C.	23	Complète	Tétraplégie	Présente	
9. H.D.	39	Complète	D10 - D11	Présente	Normal
10. A.D.	24	Incomplète	en dessous de L2	Présente	Normal
11. C.D.	33	Incomplète	Tétraplégie	Présente	Scléreux
12. F.D.	23	Complète	Dorsaux hauts	Présente	Scléreux
13. M.D.	19	Complète	Dorsaux hauts	Bloquée	Scléreux
14. J.DS.	23	Incomplète	en dessous de L2	Présente	Normal
15. S.E.	20	Complète	Dorsaux hauts	Absente	Scléreux
16. F.G.	24	Incomplète	Tétraplégie	Présente	Scléreux
17. H.G.	30	Incomplète	D10-D11	Présente	Scléreux
18. A.G.	18	Complète	Tétraplégie	Présente	Scléreux
19. M.G.	23	Complète	D8 - D9	Présente	Scléreux
20. C.H.	25	Incomplète	en dessous de L2	Présente	Scléreux
21. P.K.	20	Complète	D12 - L1	Bloquée	Scléreux

NOM	AGE	Type de lésion	Niveau neurologique	Spermato-genèse	Tissu interstitiel
22. A.K.	22	Incomplète	Tétraplégie	Absente	Scléreux
23. P.L.	22	Complète	Tétraplégie	Présente	Normal
24. Y.L.	22	Complète	Dorsaux hauts	Absente	Scléreux
25. D.M.	17	Complète	en dessous de L2	Bloquée	Oedémateux
26. F.M.	27	Complète	Tétraplégie	Bloquée	
27. A.M.	30	Incomplète	Dorsaux hauts	Bloquée	Scléreux
28. I.M.	31	Complète	D12 - L1	Absente	Scléreux
29. A.M.	28	Complète	D8-D9	Bloquée	Scléreux
30. C.M.	20	Complète	D12 - L1	Présente	Scléreux
31. Y.P.	20	Complète	Dorsaux hauts	Bloquée	Scléreux
32. D.P.	22	Complète	en dessous de L2	Présente	Normal
33. JC.P.	28	Incomplète	en dessous de L2	Présente	Normal
34. M.P.	36	Complète	D8-D9	Présente	Normal
35. CL.P.	28	Complète	Dorsaux hauts	Absente	Scléreux
36. M.P.	19	Incomplète	Tétraplégie	Présente	Scléreux
37. B.P.	28	Complète	D12 - L1	Absente	Scléreux
38. B.P.	18	Complète	Dorsaux hauts	Présente	Oedémateux
39. A.CL.	21	Complète	Dorsaux hauts	Absente	Scléreux
40. L.R.	38	Incomplète	en dessous de L2	Présente	Normal
41. G.R.	19	Complète	D12 - L1	Absente	Scléreux
42. S.B.	21	Incomplète	D12 - L1	Présente	
43. CL.S.	40	Complète	en dessous de L2	Présente	Scléreux
44. P.S.	18	Complète	Tétraplégie	Présente	Normal
45. B.V.	36	Incomplète	D12 - L1	Absente	Scléreux

NOM	AGE	Type de lésion	Niveau neurologique	Spermato-genèse	Tissu interstitiel
46. G.T.	22	Incomplète	en dessous de L2	Présente	Scléreux
47. R.A.	60	Incomplète	en dessous de L2	Présente	
48. M.C.	46	Complète	Dorsaux hauts	Absente	
49. M.C.	46	Complète	Dorsaux hauts	Absente	
49. J.F.	61	Complète	Dorsaux hauts	Présente	Scléreux
50. CL.L.	64	Incomplète	Tétraplégie	Bloquée	

La nature de la biopsie ainsi que le niveau de la lésion médullaire sont donnés dans le tableau suivant :

	SPERMATOGENESE			TISSU INTERSTITIEL		
	Absente	Bloquée	Présente	Scléreux	Oedémateux	Normal
LESION COMPLETE	10 cas 33.3 %	7 cas 23.3 %	13 cas 43.3 %	16 cas 69.5 %	2 cas 8.6 %	5 cas 21.7 %
LESION INCOMPLETE	3 cas 15 %	4 cas 20 %	13 cas 65 %	13 cas 72.2 %		5 cas 27.7 %
TETRA- PLEGIE	2 cas 15.3 %	4 cas 30.7 %	7 cas 53.8 %	8 cas 80 %		2 cas 20 %
DORSAUX HAUTS	6 cas 50 %	3 cas 25 %	3 cas 25 %	10 cas 100 %		
D8 - D9	1 cas 20 %	1 cas 20 %	3 cas 60 %	3 cas 75 %		1 cas 25 %
D10-D11			2 cas 100 %	1 cas 50 %		1 cas 50 %
D12-L1	4 cas 57.1 %	1 cas 14.2 %	2 cas 28.5 %	6 cas 100 %		
en dessous de L2		3 cas 27 %	8 cas 73 %	3 cas 30 %	1 cas 10 %	6 cas 60 %

Discussion :

. La spermatogénèse est plus souvent absente ou bloquée quand la lésion est complète.

. La spermatogénèse est mieux conservée lorsque le niveau de la lésion est en D10 - D11 et en dessous de L2.

Cette constatation constitue une confirmation de l'hypothèse émise par DALAGE (30) chez le chien et BORS (15) et LERICHE (112) chez l'homme.

La spermatogénèse est particulièrement mauvaise dans les paraplégies dorsales hautes et celles dont les lésions siègent en D12 - L1

. Le tissu interstitiel est plus souvent scléreux ou oedémateux quand la lésion est complète.

. Dans les paraplégies en dessous de L2, le tissu interstitiel est mieux conservé, par contre il est très mauvais dans les dorsales hautes.

Dans la littérature, l'atteinte du tissu interstitiel n'a pas été retrouvée. Citons les travaux de :

- HORNE (83) a examiné sept biopsies testiculaires chez des paraplégiques de niveaux différents et âgés de 21 à 35 ans.

Il a constaté des lésions allant de l'atrophie complète de la lignée germinale à une activité normale, sans atteinte interstitielle.

- KLEIN (105) a décrit au 4ème jour de la paraplégie, une disparition de la stratification de la lignée germinale. Au 5ème mois, les tubes séminifères étaient pratiquement vidés de leurs éléments.

Dans aucun cas, il n'a noté d'atteinte du tissu interstitiel.

- Expérimentalement, une étude chez le chien faite par DALAGE (30) a montré qu'il existait un retentissement des lésions médullaires sur la spermatogénèse laissant le tissu endocrine intact.

Pardoxalement, JOSIMOVITCH (94) n'a pu trouver d'atteinte de la lignée germinale après section médullaire chez le rat.

- PERRIN (157) a signalé que :

. Le caractère flasque ou spastique de la paraplégie ne semble pas intervenir sur la qualité de la spermatogénèse ou avoir une incidence sur la conservation du tissu interstitiel.

. L'âge de la paraplégie ne semble pas intervenir sur une possible récupération puisque les lésions testiculaires sont aussi nombreuses au bout de 4 ans de paraplégie.

Par contre KLEIN et coll. (105) ont revu une paraplégie au bout d'un an, ayant récupéré du point de vue moteur, avec de nouveau une spermatogénèse mais sans stratification de l'épithélium séminal.

-:-

5. RELATION ENTRE LA TESTOSTERONE PLASMATIQUE ET L'ASPECT NEUROLOGIQUE DE LA LÉSION : =====

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant les résultats de la testostéronémie et l'aspect clinique chez 52 malades hospitalisés.

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		Niveau paraplégie	Type de la lésion	Neuro- vessie	Erections
		ng / 100 ml	nmol/l				
1. A.B.	19	776	27.16	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
2. A.B.	30	169	5.91	Tétraplégique	Complète	Périphé- rique	Présente
3. R.B.	24	290	10.15	Tétraplégique	Complète	Réflexe	Présente
4. P.B.	18	760	24.60	Dorsaux hauts	Incomplète	Mixte	Présente
5. J.L.B.	18	570	19.95	D8-D9	Complète	Réflexe	Absente

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		Niveau paraplégie	Type de la lésion	Neuro - vessie	Erections
		ng / 100ml	nmol/l				
6. R.C.	23	450	15.75	Tétraplégique	Incomplète	Réflexe	Présente
7. G.C.	30	404	14.14	D10-D11	Complète	Périphé- rique	Absente
8. M.C.	38	580	20.30	en dessous de L2	Incomplète	Périphé- rique	Absente
9. M.D.	37	430	15.05	D10-D11	Incomplète	Mixte	Présente
10. M.D.	35	720	25.20	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
11. H.D.	39	101	3.53	D10-D11	Complète	Périphé- rique	Absente
12. A.D.	38	380	13.30	D10-D11	Complète	Périphé- rique	Absente
13. A.D.	24	617	21.59	en dessous de L2	Incomplète	Périphé- rique	Présente
14. C.D.	33	710	24.85	Tétraplégique	Incomplète	Mixte	Présente
15. M.D.	19	440	15.40	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
16. J.OS	29	790	27.65	en dessous de L2	Incomplète	Mixte	Absente
17. S.E.	20	365	12.77	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
18. M.E.	27	507	17.74	D10-D11	Complète	Périphé- rique	Absente
19. J.F.	36	632	22.12	en dessous de L2	Incomplète	Périphé- rique	Présente
20. R.F.	26	902	31.57	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
21. F.G.	24	470	16.45	Tétraplégie	Incomplète	Réflexe	Présente
22. A.G.	18	439	15.36	Tétraplégique	Complète	Réflexe	Présente
23. M.G.	23	486	17.01	D8 - D9	Complète	Réflexe	Présente
24. JCL.J	22	560	19.60	Dorsaux hauts	Incomplète	Réflexe	Présente
25. P.K.	20	599	20.96	D12 - L1	Complète	Périphé- rique	Absente
26. A.K.	22	805	28.17	Tétraplégique	Incomplète	—	Présente
27. P.L.	22	703	24.60	Tétraplégique	Complète	Réflexe	Présente

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		Niveau paraplégie	Type de la lésion	Neuro - vessie	Erections
		ng / 100 ml	nmol/l				
28. D.M.	17	246	8.61	en dessous de L2	Complète	Périphé- rique	Absente
29. F.M.	27	560	19.60	Tétraplégique	Complète	Réflexe	Présente
30. A.M.	23	276		D10-D11	Complète	Réflexe	Présente
31. J.M.	20	132	4.62	D8 - D9	Complète	Périphé- rique	Présente
32. A.M.	28	1330	46.5	D12 - L1	Complète	Réflexe	Présente
33. Y.P.	20	277	9.69	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
34. J.CP	28	600	21	en dessous de L2	Incomplète	Périphé- rique	Présente
35. M.P.	36	403	14.10	D8 - D9	Complète	Réflexe	Présente
36. B.P.	28	710	24.85	D12 - L1	Complète	Périphé- rique	Présente
37. B.P.	18	570	19.95	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
38. A.Q.	21	328	11.48	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
39. C.R.	20	600	21	D12 - L1	Complète	Périphé- rique	Absente
40. W.S.	22	245	8.57	D10-D11	Complète	Périphé- rique	Présente
41. CL.S	40	384	13.44	en dessous de L2	Complète	Périphé- rique	Absente
42. P.S.	16	480	16.90	Tétraplégique	Complète	Réflexe	Présente
43. J.S.	25	683	23.90	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
44. C.V.	23	288	10.08	Dorsaux hauts	Complète	Réflexe	Présente
45. B.V.	36	940	32.90	D12 - L1	Incomplète	Mixte	Présente
46. R.Z.	33	804	23.14	Dorsaux hauts	Incomplète	Mixte	Présente
47. R.A.	60	1060	37.10	en dessous de L2	Incomplète	Mixte	Absente
48. M.C.	42	260	9.10	D10-D11	Complète	Réflexe	Présente

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		Niveau paraplégie	Type de la lésion	Neuro-vessie	Erections
		ng / 100ml	nmol/l				
49. F.C.	52	380	13.30	en dessous de L2	Incomplète	Mixte	Présente
50. J.M.	48	550	19.25	D12 - L1	Incomplète	Réflexe	Présente
51. J.PB	53	650	22.7	Tétraplégique	Incomplète	Réflexe	Absente
52. M.T.	60	251	8.7	en dessous de L2	Incomplète	Mixte	Inconnu

Les répercussions fonctionnelles d'une lésion médullaire sur la sphère urogénitale sont déterminées tant par le niveau lésionnel que par le caractère complet ou incomplet du déficit neurologique.

Testostérone Niveau neurologique	Normale 15.75-35 nmol/l	Basse < 15.75 nmol/l	Haute > 35 nmol/l
Tétraplégiques	7 fois 63.6 %	4 fois 36.4 %	
Dorsaux hauts	8 fois 61.5 %	5 fois 38.3 %	
D8 - D9	2 fois 50 %	2 fois 50 %	
D10 - D11	1 fois 12.5 %	7 fois 87.5 %	
D12 - L1	5 fois 83.3 %		1 fois 16.7 %
en dessous de L2	6 fois 60 %	4 fois 40 %	
Testostérone Type de lésion			
Complète	13 fois 41.9 %	18 fois 58.1 %	
Incomplète	16 fois 84.2 %	3 fois 15.8 %	

Discussion :

Il ressort de nos résultats que :

. Lorsque la lésion surgit au niveau D10 - D11 les sujets présentent une testostérone plasmatique particulièrement basse dans 87,5 % des cas, soit 7 fois sur 8.

. Par contre lorsque la lésion surgit au niveau D12 - L1 les sujets présentent une testostérone normale dans 83.3 % des cas soit 5 fois sur 6.

. La testostérone est plus souvent basse dans les lésions complètes 58,1 %

elle est plus souvent normale dans les lésions incomplètes : 84.2 %

Interprétation du taux de la testostérone plasmatique en fonction de la neuro-vessie et d'une possibilité d'érection :

Testostérone Neuro- vessie	Normale 15.75-35 nmol/l	Basse < 15.75 nmol/l	Haute > 35 nmol/l
Réflexe	15 fois 60 %	10 fois 40 %	
Périphérique	8 fois 50 %	8 fois 50 %	
Mixte	6 fois 66.6 %	3 fois 33.4 %	
Testostérone Erections			
Présente	22 fois 57.8 %	15 fois 39.4 %	1 fois 26 %
Absente	8 fois 61.5 %	5 fois 38.5 %	
Inconnue		1 fois	

Il ressort de ces résultats que :

. le caractère flasque et spastique de la lésion peut intervenir sur le taux de sécrétion de la testostérone plasmatique

. les érections sont présentes ou absentes aussi bien quand le taux de testostérone est bas ou normal.

La teneur en testostérone plasmatique et l'ancienneté de la paraplégie ne semblent pas avoir une relation comme le montre le tableau suivant :

Age de la paraplégie \ Testostérone	Normale 15.75-35 nmol/l	Basse < 15.75 nmol/l	Haute > 35 nmol / l
< 1 an	21 fois 63.6 %	11 fois 33.3 %	1 fois 3.1 %
1 an	2 fois 50 %	2 fois 50 %	
2 ans	2 fois 33.4 %	4 fois 66.6 %	
3 ans	4 fois 66.6 %	2 fois 33.4 %	
> 4 ans	4 fois 66.6 %	2 fois 33.4 %	

Les résultats sont peu significatifs ; en effet, on retrouve des testostérones basses aussi bien dans les paraplégies récentes qu'anciennes.

6. RELATION ENTRE LA TESTOSTERONE PLASMATIQUE ET LES ELEMENTS DE LA BIOPSIE
=====

TESTICULAIRE

=====

Il existe des relations directes et indirectes entre les deux fonctions testiculaires mais leur nature et leur importance exactes sont mal élucidées.

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant les résultats de la testostérone plasmatique et de la biopsie testiculaire chez 21 malades paraplé-
giques afin de dégager une relation entre les différents éléments.

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		Spermato- genèse	Tissu interstitiel	Cellules de Leydig
		ng/ 100 ml	n mol/l			
1. R.C.	23	431	15.08	Bloquée	Scléreux	Rares, anormales
2. M.C.	38	580	20.30	Bloquée	Normal	Normales
3. M.D.	19	440	15.40	Bloquée	Scléreux	Normales
4. J.D.S.	29	790	27.65	Présente	Normal	Normales
5. R.F.	26	902	31.57	Présente	Scléreux	Normales
6. F.G.	24	470	16.45	Présente	Scléreux	Normales
7. P.K.	20	599	20.96	Bloquée	Scléreux	Rares
8. A.K.	22	805	28.17	Absente	Scléreux	Groupées en amas
7. P.L.	22	703	24.60	Présente	Normal	Normales
10. D.M.	17	246	8.61	Bloquée	Oedémateux	Rares
11. A.M.	23	276	9.66	Bloquée	Scléreux	Rares
12. C.M.	20	1330	46.55	Présente	Scléreux	Groupés en amas
13. Y.P.	20	277	9.69	Bloquée	Normal	Normales
14. M.P.	36	403	14.10	Présente	Normal	Normales
15. B.P.	28	710	24.85	Absente	Scléreux	Rares
16. B.P.	18	570	19.95	Présente	Oedémateux	Normales

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		Spermato- genèse	Tissu interstitiel	Cellules de Leydig
		ng/ 100 ml	nmol/l			
17. CL.S.	40	384	13.44	Absente	Scléreux	Hypertro- phique
18. P.S.	16	480	16.80	Présente	Normal	Normales
19. F.B.	43	264	9.24	Bloquée	Scléreux	Peu fonc- tionnelles
20. J.M.	48	550	19.25	Présente	—	Anormales
21. J.PB	53	650	22.75	Présente	Normal	Rares

Les résultats de la biopsie testiculaire et de la testostéronémie sont donnés dans le tableau suivant :

TESTOSTERONE		
Sper- matogenèse	Normale 15.75-35 nmol/l	Basse < 15.75 nmol/l
Présente	9 fois 90 %	1 fois 10 %
Bloquée	2 fois 25 %	6 fois 75 %
Absente	2 fois 66.6 %	1 fois 33.3 %
Tissu interstitiel		
Normal	6 fois 75 %	2 fois 25 %
Scléreux	5 fois 50 %	5 fois 50 %
Oedémateux	1 fois 50 %	1 fois 50 %

Cellules de Leydig		
Normales	7 fois 70 %	3 fois 30 %
Absentes, rares ou anormales	6 fois 54.5 %	5 fois 45.4 %

Discussion :

- 9 fois sur 10 quand la testostérone est normale la spermatogénèse est présente. Par contre quand elle est abaissée 7 fois sur 11 la spermatogénèse est bloquée ou absente.

Il semble donc que la testostérone pourrait avoir un rôle probablement sur les cellules germinales dans le processus de la spermatogénèse.

- Par ailleurs, la testostéronémie à l'état de base peut être normale lorsque le tissu interstitiel et les cellules de Leydig sont modifiés histologiquement.

-:-

7. RELATION ENTRE LA TESTOSTERONE PLASMATIQUE ET LES HORMONES HYPOPHYSAIRES =====

FSH - LH.

=====

Les résultats obtenus chez 43 malades sont rassemblés dans le tableau suivant :

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		F S H plasmatique	L H plasmatique
		ng/100 ml	n mol/l	m UI/ml	m UI/ml
1. A.B.	19	776	27.16	9.5	19
2. M.B.	33	947	33.14	9	15
3. J.L.B.	18	570	19.95	8	13
4. R.C.	23	540	18.90	8	14
5. M.C.	38	580	20.30	3.5	8
6. M.D.	37	431	15.08	12	10
7. M.D.	35	720	25.20	16.5	35
8. H.D.	39	101	3.53	16	26
9. A.D.	24	617	21.59	6	19.5
10. C.D.	33	710	24.85	7	16
11. M.D.	19	440	15.40	5	9
12. J.DS.	29	790	27.65	4	6
13. S.E.	20	365	12.77	34	28
14. M.E.	27	507	17.74	3	7
15. J.F.	36	632	22.12	4	9
16. F.R.	26	902	31.57	8.5	16
17. G.F.	24	470	16.45	3	7
18. G.A.	18	439	15.36	< 1.2	8.9
19. G.M.	23	486	17.01	5	16
20. JCL.J	22	560	19.60	12	13
21. P.K.	20	599	20.96	5	3
22. A.K.	22	805	28.17	10	18
23. P.L.	22	703	24.60	4.5	5
24. F.M.	27	560	19.60	2.5	19.5
25. A.M.	23	276	9.66	9.5	9
26. M.F.	20	132	4.62	< 1.2	8
27. Y.P.	20	1330	46.55	2.5	9.5

NOM	AGE	Testostérone plasmatique		F S H plasmatique m UI/ml	L H plasmatique m UI/ml
		ng/100 ml	n mol/l		
28. JCL.P.	28	600	21	7	30
29. M.P.	36	403	14.10	5.5	7
30. B.P.	28	710	24.85	3	11
31. R.C.	20	600	21	11	10
32. W.S.	22	245	8.57	3	10
33. CL.S.	40	384	13.44	3	12
34. P.S.	16	480	16.80	1.5	8
35. B.V.	36	940	32.90	12	13
36. R.Z.	33	804	28.14	3.5	9.5
37. R.A.	60	1060	37.10	10	23
38. M.P.	54	569	19.91	26	57
39. M.P.	42	260	9.10	14.5	11
40. F.C.	52	380	13.30	12	14
41. P.L.	52	450	15.75	15	20
42. J.M.	48	550	19.25	9	7
43. J.PB.	53	650	22.75	19	25

Les résultats classés en valeurs normales, basses ou hautes sont rassemblés dans le tableau suivant :

Testostérone L H plasmatiques	Normale 15.75-35 nmol/l	Basse < 15.75 nmol/l	Augmenté > 35 nmol/l
Normale 4 - 20 mUI/ml	24 cas 80 %	10 cas 83.3 %	1 cas 100 %
Basse < 4 mUI/ml	1 cas 3.4 %	—	—
Augmentée > 20 mUI/ml	5 cas 16.6 %	2 cas 16.7 %	—
Testostérone FSH plasmatiques			
Normale 2.5-13 mUI/ml	25 cas 89 %	7 cas 58.3 %	1 cas 100 %
Basse < 2.5 mUI/ml	1 cas 3.5 %	2 cas 16.6 %	—
Augmentée > 13 mUI/ml	2 cas 7.1 %	3 cas 25 %	—

Il ressort de ce tableau que :

. Lorsque la testostérone plasmatique est normale, la LH est normale dans 80 % des cas.

. L'existence d'un feed-back règle les relations entre hypothalamus, hypophyse et gonade mâle. Lorsque la testostérone est basse, la LH est normale dans 83.3 % des cas et haute dans 16.7 % seulement. On pense actuellement que l'action de la testostérone au niveau de l'hypothalamus passe par sa transformation en $OE_2 - 17\beta$. En effet on a démontré au niveau de l'hypothalamus l'existence d'une aromatasase. On peut imaginer ainsi que l'aromatisation au niveau central est activée pour freiner la LH.

. Enfin la corrélation entre la testostérone et la FSH est peu significative.

-:-

8. RELATION ENTRE LA SPERMATOGENESE ET LES HORMONES HYPOPHYSAIRES FSH - LH : =====

De nombreux travaux ont mis en évidence une relation entre les concentrations plasmatiques des gonadotrophines et notamment la FSH et un déficit de la spermatogénèse (92, 34).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

FSH plas- matique Sper- matogénèse	Normale	Basse	Haute
Présente	22 cas 60 %	4 cas 80 %	
Bloquée	7 cas 19 %	1 cas 20 %	
Absente	8 cas 21 %		7 cas 100 %

Discussion :

Il existe une corrélation très significative entre des FSH élevés et une spermatogénèse absente (7 fois sur 7).

Dans les stérilités masculines, il a été constaté une augmentation du taux de la FSH lorsque la lignée germinale a disparu (80, 104, 162, 51).

D'après JOHNSON (93) leur taux s'élève si le stade spermatide n'est pas atteint ou si la spermatogénèse est peu développée. Il semble évident aujourd'hui que c'est l'absence de la sécrétion de l'inhibine durant ce stade de spermiogénèse qui faciliterait l'augmentation de la libération de la FSH. Par ailleurs, on a trouvé chez 25 % des malades des taux anormaux de FSH et de LH. Peut-on le mettre sur le compte d'une atteinte centrale étant donné le pourcentage élevé (35 %) de traumatismes crâniens associés. Le même type d'anomalies : sclérose et disparition de la lignée germinale ont été décrites chez certains traumatisés crâniens (112).

LH Sperma- togenèse plasmatique	Normale	Basse	Haute
Présente	22 cas 59 %	2 cas 66.4 %	3 cas 37.5 %
Bloquée	6 cas 15 %	1 cas 33.6 %	
Absente	10 cas 26 %		5 cas 62.5 %

Discussion :

La corrélation entre la LH plasmatique et la lignée germinale est peu significative.

C'est donc au dosage de la FSH plasmatique qu'il faut avoir recours devant une anomalie du spermogramme, car cette hormone est en corrélation directe avec l'état de la spermatogénèse.



CONCLUSIONS

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

Nous avons étudié chez 89 sujets paraplégiques âgés de 18 - 70 ans, hospitalisés dans le service du Professeur BOURRET à l'hôpital Henry GABRIELLE le fonctionnement testiculaire endocrine et sa régulation à l'aide des dosages statiques et dynamiques.

Nous avons essayé de corrélér ces résultats à ceux fournis par l'exploration de la sécrétion testiculaire.

Nous avons mis en évidence :

1) Une insuffisance de la sécrétion testiculaire à l'état statique caractérisée par :

- . un taux de testostérone plasmatique inférieur aux valeurs usuelles chez 39.5 % des sujets étudiés.
- . un taux de DHT plasmatique inférieur aux valeurs usuelles chez 30 % des sujets étudiés
- . l'oestradiol plasmatique est dans les limites usuelles chez 78,5 % des sujets étudiés.

Les taux inférieurs aux valeurs usuelles de testostérone plasmatique ne s'accompagnent que dans 16.7 % des cas d'une augmentation de la LH plasmatique et laissent supposer dans certains cas une atteinte centrale secondaire à un traumatisme crânien. Les tests au LH - RH viennent à l'appui de cette hypothèse.

2) L'insuffisance de la sécrétion endocrine est confirmée partiellement par les réponses au test dexaméthasone - gonadotrophines chorioniques :

- . une réponse insuffisante en T et DHT plasmatiques chez un malade sur 8.
- . une réponse insuffisante en $Oe_2-17 \beta$ chez 5 malades sur 6.

3) Le taux de sécrétion endocrine est spécialement abaissé quand la lésion siège au niveau D10 - D11 (87,5 %) des cas.

Par ailleurs, il existe une corrélation satisfaisante ($r = 0.63$) entre T et DHT plasmatiques.

4) Aussi bien les résultats des examens histologiques que ceux des dosages d'hormones stéroïdes et de l'analyse du sperme montrent qu'il n'y a pas d'atteinte simultanée obligatoire des sécrétions exocrines et endocrines du testicule ; cependant les lésions siégeant entre D12 - L1 et les dorsales hautes entraînent la plus grande présence d'atteinte de la lignée germinale et du tissu interstitiel.

5) La comparaison des résultats entre examens histologiques et dosages des stéroïdes plasmatiques, montre qu'il existe une bonne corrélation entre l'aspect des cellules de Leydig et le taux de T plasmatique. Une insuffisance de la réponse à la stimulation sous HCG correspond à des cellules rares, anormales ou hyperplasiques.

L'insuffisance en $Oe_2 - 17 \beta$ à la stimulation par les gonadotrophines chorioniques correspond fréquemment à un tissu interstitiel scléreux. L' $Oe_2 - 17 \beta$ sous stimulation aux HCG paraît fournir un résultat important quant à l'estimation de l'intégrité du tissu interstitiel.

6) L'étude des biopsies testiculaires montre en cas d'oligo et azoospermies une absence ou un blocage de la lignée spermatique et le taux de FSH plasmatique est constamment augmenté.

7) Une augmentation de la sécrétion glucocorticoïde cortico-surrénalienne accompagne chez 30 % des sujets étudiés.

8) Enfin, la division des malades en deux groupes d'âge 18 - 40 ans et supérieur à 40 ans que nous avons retenue pour l'interprétation des résultats aurait pu être évitée puisque nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les moyennes des résultats pour les différents paramètres étudiés à l'exception du rapport $\frac{\text{Androstérone}}{\text{Etiocholanolone}}$



S U M M A R Y

-:-:-:-:-

INVESTIGATION OF THE ENDOCRINE TESTICULAR FUNCTION IN PARAPLEGIC SUBJECTS

Comparison with the exocrine function of the testis.

As a part of a more extensive study on the effects of spinal cord injury on gonadal secretion in man, the plasmatic and urinary concentrations of some steroid hormones and their metabolites at basic level and with dynamic tests, as well as plasmatic gonadotropin levels, were measured in a population of paraplegic men from the Department of Rehabilitation (Pr. J. BOURRET), Henry GABRIELLE's Hospital (University of Lyon).

In a first section, major anatomical and physiological features of the male gonade, and biochemistry of the exocrine and endocrine testicular secretion are outlined.

The second section includes a description of the various methods routinely used at the Department of Hormonology (Pr. A. REVOL), Ste Eugenie's Hospital (where the experiment was conducted) for steroid analysis (quantitative evaluation and pattern of urinary 17-ketosteroids, quantitative determination of urinary testosterone). A procedure for isolation and radioimmunoassay of testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol 17 - β on a single plasma sample was developed, and its criteria of validity evaluated.

Results obtained for plasma concentration of these three gonadic steroids and urinary levels of androgen metabolites, determined in the basic state and after gonadotropin stimulation coupled to dexamethazone in 89 paraplegic subjects aged 18 - 70, are given.

Significantly decreased levels of plasmatic testosterone and dihydro-testosterone were found in 25/54 - 8/25 patients respectively ; plasmatic oestradiol concentration was normal in 25/32 cases. Gonadotropin stimulation gave a decreased response in 5/6 cases for oestradiol - 17β but only in 1/8 case for testosterone and dihydrotestosterone. Plasmatic levels of FSH - LH and their variations after LHRH stimulation are also reported.

Statistical correlations between hormonal levels in blood and urine and results from sperm examination and testicular biopsy were done ; a normal response after stimulation could be correlated to patients with histologically normal Leydig cells, while a low oestradiol - 17β response was observed in patients with sclerosis of the interstitial cells.

Finally, an overall analysis of the results is done, as an attempt to better specify the nature and extent of the functional alteration of the testis in paraplegic men and to disclose correlations between the severity of this alteration and the anatomical level of the medullary injury.



B I B L I O G R A P H I E

.....

1. ALFROD F.D., BAKER H.W.G., HUDSON B., JOHNS M.W., MASTERTON J.P. et PATEL Y.C.
IVth Int. Cong. Endocr. Excerpta Med. Int. Cong. Séries,
1972, 256, 185.
2. AUGUST G.P., GRUMBACH M.M. et KAPLAN S.L.
Plasma testosterone, LH and FSH during male puberty.
J. Clin. Endocr. Metab., 1972, 34, 319-326.
3. AUGUST G.P., TRACHUK M. et GRUMBACH M.M.
Plasma testosterone-binding affinity and testosterone in umbilical cord
plasma, late pregnancy, prepubertal children and adults.
J. Clin. Endocr. Metab., 1969, 29, 891-896.
4. BAIRD D.T., GALBRAITH A., FRASER I.S., WEWSAM J.E.
The concentration of oestrone and oestradiol-17 β in spermatic venous blood
in man.
J. Endocr., 1973, 57, 285-288.
5. BAIRD D.T., STRONG J.A.,
Control of gonadal steroid secretion.
University Press, Ed. Edinburgh, 1971.
6. BARBERIA J.M., THORNEYCROFT I.H.
Simultaneous radio-immunoassay of testosterone and dihydrotestosterone.
Steroids, 1974, 23, 757-766.
7. BASS J.J., BELL J.B.G., LACY D.,
Side-chain cleavage of (26-C¹⁴) cholesterol by rat testicular tissues and
their subcellular fractions.
J. Endocr. 1973, 56, 321-322
- 7 bis. BAULIEU E.E., MICHAUD G. et JAYLE M.F.
Analyse des stéroïdes hormonaux, tome I.
Masson Ed. Paris 1962.
8. BERMUDEZ A., KASTIN J., SCHALCH S., LEE-BENITEZ D. et PASTEN E.
Hormonal response of synthetic LH - releasing hormone (LH - RH) in
prepubertal, pubertal and adult human males.
Endocrine research communications, 1974, 1, 477-493.
9. BERSWORDT R. et NEUMANN F.
Failure to induce effects in the testis of hypophysectomized rats conco-
mitantly treated with a FSH - preparation and the antiandrogen cyproterone
acetate.
Excerpta. Med. Int. Congr. Ser. 1967, 133, 581-584.

10. BERTRAND J.
Cours sur les androgènes.
CES B.H. de Biochimie Endocrinienne, Lyon, 1977.
11. BESSER C.M. et THORNER M.O.
Prolactin and gonadal function.
Path. Biol. 1975, 23, 779-789.
12. BLACKER C., ASFOUR M., BOUTEMY J.J., GASNAULT J.P. et FOSSATI P.
Etude de la prolectinémie basale dans la stérilité masculine.
Nlle. Pres. Med. 1977, 6, 3979.
13. BOCABELLA A.V.
Réinitiation and restoration of spermatogenesis with testosterone propionate and other hormones after a long term post-hypophysectomy regression period.
Endocrinology, 1963, 72, 787-798.
14. BOOTH M., DIXON P.F., GRAY C.H., GREENWAY J.M. et HOLNESS N.J.
Protein binding of cortisol in health and pregnancy.
J. Endocr. 1961, 23, 25-35.
15. BORS E.
Sexual functions in patients with spinal cord injury in spinal injuries.
Symposium in the Royal College of Surgeons. Ed. Edinburgh, 1963, 70-79.
16. BORS E., ENGLE T., ROSENQUIST C., HOLLIGER V.H.
Fertility in paraplegics males. A preliminary report of endocrine studies.
J. Clin. Endocr. Metab. 1950, 10, 381-398.
17. BRADLOW H.L.
Extraction of steroid conjugates with a neutral resin.
Steroids, 1968, 11, 265-272.
18. BROOKSBANK B.W.L., SALOKANGAS A.
Fractional analysis of urinary neutral 17 - Ketosteroids in relation to age.
Acta. Endocr. 1959, 30, 231-241.
19. BROWNIE A.C., VANDERMOLEN H.J., NISHIZAWA E.E.
Determination of testosterone in human peripheral blood using gas-liquid chromatography with electron capture detection.
J. Clin. Endocr. Metab. 1964, 24, 1090-1097.
20. BYGDEMAN M. et ELIASSON R.
Distribution of prostaglandins, fructose and acid phosphatase in human seminal plasma.
Andrology I, 1969, 1, 5-10.

21. CASTANIER M.
Epidémiologie des lésions médullaires traumatiques région Rhône-Alpes France.
Mémoire CES de Rééducation et réadaptation fonctionnelle, Lyon 1977.
22. CHAPELLE P.A., PIERA J.B., PANNIER S., LACERT PH. et GROSSIORD A.
Fonctions sexuelles et génitales chez les paraplégiques.
Rev. Prat., 1971, 21, 3785-3794.
23. CHRISTENSEN A.K., GILLIM S.W.
The correlation of fine structure and function in steroid-secreting cells, with emphasis in those of the gonads,
in Mc KERNS KW The gonads - North Holland Publishing Company Ed. Amsterdam 1969, 415-474.
24. COHEN J.
Les stérilités masculines en pratique gynécologique.
Masson Ed. Paris, 1972, 83-94.
25. CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE (41e)
Les neuro-hormones hypothalamiques.
Paris 1977, Masson Ed. Paris 1977.
26. COOPER I.S., MAC CARTY C.S., RYNEARSON E.H.
Gynecomastia in paraplegic males.
J. Neur. Surg. 1950, 7, 364-366.
27. COOPER I.S., RYNEARSON E.H., MAC CARTY CS., POWER H.
Metabolic consequences of spinal cord injury.
J. Clin. Endocr. Metab. 1950, 10, 858-870.
28. COUJARD R.
Le facteur nerveux périphérique. Ses incidences sur la spermatogénèse, in la fonction spermatogénétique du testicule humain.
Masson Ed. Paris 1958, 91-105.
29. COURRIER R., RIVIERE M.R. et COLLONGE A.
Effet de l'hypophysectomie, pratiquée après la prise de la greffe, sur une tumeur transplantable de la glande interstitielle du testicule chez le rat.
C.R. Acad. SC, 1964, 259, 3607-3610.
30. DALAGE C. et TANCHE M.
Effets de la destruction de la moelle épinière sur le conditionnement testiculaire du chien.
J. Physiol. Paris 1959, 51, 441-442.
31. DECOURT J.
Les hyperplasies surrénales virilisantes d'expression tardive.
Actualités endocrinologiques, 1960, 97.

32. DEJON F.H., HEY A.M., et VANDERMOLEN M.J.
Effect of gonadotropins on the secretion of oestradiol-17 β and testosterone by the rat testis.
J. Endocr. 1973, 57, 277-284.
33. DEJON F.H., HEY A.M. et VANDERMOLEN M.J.
Oestradiol-17 β and testosterone in rat testis tissue : effect of gonadotropins localization and production in vitro.
J. Endocr. 1974, 60, 409-419.
34. DE KRESTER D.M., BURGER H.G. and HUDSON B.
The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility.
J. Clin. Endocr. Metab. 1974, 38, 787-794.
35. DELITALA G., MASALA A., ALAGNA S. and LOTTI G.
Luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone in normal and impotent men following LH - RH and HCG stimulation.
Clin. Endocr. 1977, 6, 11-15.
36. DIETRICK A. et RUSSEL S.
Tabulation and reviews of autopsy findings in 55 paraplegics.
J. Amer. Med. Ass. 1958, 166, 41-42.
37. DOGHRI T.
Valeurs comparatives des dosages du glucuronide de testostérone et des 17 - cétostéroïdes urinaires dans diverses endocrinopathies chez l'homme et chez la femme.
Thèse Med. Lyon, 1972, n° 57.
38. DOMINGUEZ O.V., VALENCIA S.A. et LOZA A.C.
On the role of steroid sulfates in hormone biosynthesis.
J. Steroid. Biochem. 1975, 6, 301-309.
39. DREKTER I.G., HEISLER A., SEISM J.R., STERN S., PEARSON S., Mc GAACKTH PD.
The determination of urinary steroids. The preparation of pigment-free extracts and simplified procedure for the estimation of total 17 - Ketosteroids.
J. Clin. Endocr. 1952, 12, 55-65.
40. DUNN C.W.
Stilboestrol induced testicular degeneration in hypersexual males.
J. Clin. Endocr. Metab. 1941, 1, 643-648.
41. EIK-NES K.B.
The androgen of the testis.
Marcel Dekker, Ed. New-York, 1970, 1-47.

42. ELIASSON R.
Biochemical analyses of human semen in the study of the physiology and the patho-physiology of the male accessory genital glands.
Fert. Ster. 1968, 19, 350-353.
43. EVANS J.I., MAC LEAN A.W., ISMAIL A.A.A. et LOVE D.
Concentrations of plasma testosterone in normal men during sleep.
Nature, 1971, 229, 261-262.
44. FANG S., LIAO S.
Androgens receptors. Steroid and tissue specificity retention of a 17 β hydroxy - 5 α androsterone - 3 - one protein complex by the cell nuclei of ventral prostate.
J. Biol. Chem., 1971, 16, 246-251.
45. FAWCETT D.W., BURGOS M.H.,
Observations on the cytomorphosis of the germinal and interstitial cells of the human testis.
In : Ciba foundation Colloquium on Ageing 1956, 2, 86.
46. FINKESTEIN M., FORCHIELLI E. et DORFMAN R.
Estimation of testosterone in human plasma.
J. Clin. Endocr. Metab. 1961, 21, 98-101.
47. FOLK R.L., FAYLOR J.N., SOTOS J.F., VORYS N. and WIELAND R.G.
Effect of chorionic gonadotropins on urinary testosterone and 17 CS in prepuberal males and males with spermatic arrest.
Ann. J. Med. Sci. 1968, 255, 221-229.
48. FOREST M.G., CATHIARD A.M. and BERTRAND J.
Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 1132-1142.
49. FOREST M.G., RIVAROLA M.A. and GIGEON C.J.
Percentage binding of testosterone androstenedione and dehydro- ϵ piandrosterone in human plasma.
Steroids, 1968, 12, 323-329.
50. FRANCE J.P., KNOX B.S.
Urinary excretion of testosterone and epitestosterone in hirsutism.
Acta. Endocr. 1967, 56, 177-183.
51. FRANCHIMONT P., MILLET D., VENDRELY E., LETAWE J., LEGROS J.J. et NETTER A.
Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 34, 1003-1008.

52. FRANCHIMONT P.

Etude de la sécrétion des gonadotrophines folliculo-stimulante FSH et lutéinisante LH par dosage radio immunologique.

Journées d'endocrinologie clinique, Fresnes 1975, SEPE Ed. Paris A₁₋₃₁

53. FURUYAMA S., MAYES D.M., NUGENT C.A.

Radio immuno assay for plasma testosterone.

Steroids, 1970, 16, 415-419.

54. GAARENSTROOM J.H. et DE JONGH S.E.

A contribution to the knowledge of the influence of gonadotropic and sex-hormones on the gonads of rats.

Elsevier Publ. C , Ed. Amsterdam 1946.

- 54 bis GABRILOVE J.L., NICOLIS G.L., MITTY H.A. and SOHVAL A.R.

Feminizing interstitial cell tumor of the testes. Personal observations and a review of the literature.

Cancer, 1975, 35, 1184-1202.

55. GAIRARD A., FOUQUIN N. et CAILLARD C.

Fractionnement des 17 - cétostéroïdes urinaires par chromatographie en couche mince de silice. Valeurs normales chez l'adulte.

Ann. Biol. 1968, 26, 1159-1167.

56. GANDY H.M. and PETERSON R.E.

Measurement of testosterone and 17 - Ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivative technique.

J. Clin. Endocr. Metab. 1968, 28, 949-977.

57. GELLER S., JAYLE G., GELLER G., VEYRIN-FORRER F., JAYLE M.F.

Etude du fonctionnement corticosurrénalien au cours du vieillissement au moyen du test à l'ACTH

Path. Biol. 1959, 7, 979-988.

58. GEMZELL C. and KJESSLER T.

Treatment of infertility after partial hypophysectomy with human pituitary gonadotropins.

Lancet 1964, 1, 644.

59. GIROD G., CZYBA JC

Cours sur la biologie de la reproduction. Fascicule 1 : Les appareils génitaux Simep Ed. 1969

60. GIROD G.

L'hormone hypothalamique LH - RH et ses applications cliniques.

Cah. Med. 1976, 19, 1275-1279.

61. GRANT JMF and YEO J.D.

Studies of the levels of 17 hydroxy-corticoids in 24 hours specimens of urine from five quadriplegic patients and two paraplegic patients.

Paraplegia, 1968, 6, 29-33.

62. GRENIER J.
Sécrétion et production des oestrogènes chez l'homme. Implications cliniques.
Thèse Med. Paris 1975 n° 167.
63. GROSSIORD A.E., BEAULIEU E.
Gynecomastie et affections neurologiques.
Bull. Soc. Med. Hosp. Paris 1968, 4, 624-629.
64. GROVER P.K., SWERDLOFF R.S. and ODELL W.D.
One column chromatography and simultaneous radio-immunoassay of testosterone and dihydrotestosterone.
J. Ster. Biochem. 1974, 5, 305-311.
65. GUAL C., MORATO T., HAYANO M., GUT M. and DORFMAN R.I.
Biosynthesis of oestrogens.
Endocr. 1962, 71, 920-925.
66. GUILLON G. et PALMER R.
Diagnostic et traitement de la stérilité masculine.
Rev. Prat. 1969, 19, 2269-2277.
67. GUPTA D., Mc CAFFERTY E., RAGER K.
Plasma 5 α - dihydrotestosterone in adolescent males at different stages of sexual maturation.
Steroids, 1973, 19, 411-416.
68. HACHEN H.J.
Paraplégie et fonction sexuelle.
Med. et Hyg. 1973, n° 1078, 1752-1756.
69. HAFEZ A., BARTKE A. and LLYOD C.W.
The role of prolactin in the regulation of testis function : the synergistic effects of prolactin and luteinizing hormone on the incorporation of C¹⁴ acetate into testosterone and cholesterol by testes from hypophysectomized rats in vitro.
J. Endocr. 1972, 53, 223-230.
70. HALBERG M.C., ZORN E.M., WIELAND R.C.
A sensitive testosterone assay by protein binding.
Steroids, 1968, 12, 241-246.
71. HALL P.F., IRBY D.C. and De KRETZER D.M.
Conversion of cholesterol to androgens by rat testis : comparison of interstitial cells and seminiferous tubules.
Endocrinology, 1969, 84, 488-496.
72. HAMBERGER C.
Normal urinary excretion of neutral 17 - Ketosteroids with special reference to age and sex variations.
Acta Endocr. 1948, 1, 19-23.

73. HARPER H.A.
Précis de Biochimie.
4e édition franç. Les Presses de l'Univ. Laval Ed. Quebec 1977, 590
74. HARRISON R.G.
Facteurs vasculaires dans la physiologie normale de la spermatogénèse.
In "La fonction spermatogénétique du testicule humain".
Masson Ed. Paris, 1958, 63 - 72.
75. HATAKAYAMA S.
A study on the interstitial cells of the human testis, especially on their fine structural pathology.
Acta. Path. Jap. 1965, 2, 155-197.
76. HECKEL N.J., ROSSA W.A. and KESTEL L.
Spermatogenetic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate.
J. Clin. Endocr. Metab. 1951, 11, 235-245.
77. HELLER C.G., NELSON W.O., HILL I.B., HENDERSON E., MADDOCK W.O., JUNGCK E.C., PAULSEN C.A. and MORTIMORE G.E.
Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone.
Fertil. Steril. 1950, 1, 415-422.
78. HELLER C.G. and NELSON W.O.
Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment.
J. Clin. Endocr. Metab. 1948, 8, 345-366.
79. HELLER C.G. and CLERMONT Y.
Kinetics of the germinal epithelium in man.
Recent prog. Horm. Res. 1964, 20, 545-575.
80. HERMABESSIERE J., BOUCHER D., GAILLARD G., DOLY M., DE LAGUILLAUMIE B. BURHAT M., NEVEU J.
Le test LH-RH chez l'homme stérile. Apport dans l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire et déductions thérapeutiques. Procès verbaux, mémoires et discussions.
Ass. Fr. d'Ur. 69ème session, Masson Ed. Paris 1975.
81. HETCHKISS R.S.
Effects of massive doses of testosterone propionate upon spermatogenesis.
J. Clin. Endocr. Metab. 1944, 4, 117-120.
82. HEYNS W., VAN BAELEN H. and DEMOUR P.
Study of the specificity of the steroid binding β globulin in human plasma.
J. Endocr. 1969, 43, 67-73.

83. HORNE H.W., PAUL D.P. and MUNRO P.
Fertility studies with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina.
New. Engl. J. Med., 1948, 239, 959-961.
84. HORTON R., TAIT J.F.
Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 301-305.
85. ISMAIL A.A.A., NISWENDER G.D. and MIDGLEY A.R.
Radioimmunoassay of testosterone without chromatography.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 34, 177-182.
86. ITO T. and HORTON R.
Dihydrotestosterone in human peripheral plasma.
J. Clin. Endocr. Metab. 1970, 31, 362-367.
87. JACKSON H.
Antifertility compounds in the male and female.
Thomas Ed. SPRINGFIELD, 1966.
88. JAYLE M.F.
Exploration dynamique des fonctions endocriniennes des ovaires.
Rev. Europ. d'Endocr. 1966, 3, 99-111.
89. JAYLE M.F.
Exploration dynamique des gonades par les gonadotrophines chorioniques sous freinage par la dexaméthasone.
Rev. Franç. d'Endocr. Clin. Met. 1967, 5, 391-402.
90. JAYLE M.F.
Données nouvelles sur les fonctions endocriniennes des gonades. Nouvelles méthodes de diagnostic biochimiques par les épreuves d'exploration dynamique.
Rev. Franç. d'Endocr. Clin. Met. 1967, 8, 5, 369-378.
91. JAYLE M.F., SCHOLLER R., GARRONE G. et MOREL F.
In colloque sur la fonction endocrine du testicule.
Masson Ed. Paris, 1957, 201-222.
92. JOHNSEN S.G.
The stage of spermatogenesis involved in the testicular-hypophyseal feed-back mechanism in man.
Acta Endocr. 1970, 64, 193-199.
93. JOHNSEN S.G.
Investigation into the feed back mechanism between spermatogenesis and gonadotropin levels in man, in the human testis.
Ed. New-York, 1970, 231-244.

94. JOSIMOVICH J.B.
Effects of destruction of the thoracic spinal cord on spermatogenesis in the mouse.
Endocr. 1958, 63, 254-256.
95. JOURNEES ENDOCRINOLOGIQUES DE LA PITIE.
In Actualités Endocrinologiques : gonades et glandes surrénales.
Exp. Sc. Franç. Ed. Paris, 1971.
96. JOURNEES DE REEDUCATION DE LA SALPETRIERE Mai 1974.
Tétraplégies traumatiques et traumatologie du membre supérieur.
Exp. Sc. Franç. Ed. Paris 1971.
97. KAPEN S., BOYAR R., HELLMAN L. et WELTZMAN E.
Psychophysiol. 1970, 33, 297-298.
98. KAPLAN L. , POWELL B.R., GRYNBAUM B.B. and RUSK H.A.
Comprehensive follow-up study of spinal cord dysfunction and its resultant disabilities. Final report to the national advisory council on vocational rehabilitation and the vocational rehabilitation administration.
Dept. of Health, Education and welfare RD 548, 1966.
99. KATO T.
The role of hypothalamic and hypophyseal 5α - dihydrotestosterone, oestradiol and progesterone receptors in the mechanism of feed back action.
J. Steroid. Biochem. 1975, 6, 979-997.
100. KATO T. and HORTON R.
A rapid method for the estimation of testosterone.
Steroids, 1969, 13, 83-99.
101. KELCH R.P., JENNER M.R., WEINSTEIN R., KAPLAN S.C. and GRUMBACH M.M.
Estradiol and testosterone secretion by human, simian and canine testis, in males with hypogonadism and in male pseudohermaphrodites with the feminizing testes syndrome.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 824-830.
102. KERKAY J., WESTPHAL U.
Steroid-protein interaction XIX complex formation between α_1 - acid glycoprotein and steroid hormones.
Biochem. Biophys. Acta, 1968, 170, 324-331.
103. KIRSCHNER M.A., LIPSETT M.B.,
The analysis of urinary steroids using gas-liquid chromatography.
Steroids, 1964, 3, 277-294.
104. KJISSLER B., WIDE L.
FSH and ICSH in relation to gametic output in 643 males.
Acta. Endocr. Dan. 1973, 72, 243-256.

105. KLEIN M., FONTAINE R., STOLL G., DANY A. et FRANF P.
Modifications histologiques des testicules chez les paraplégiques.
Rev. Neurol. 1952, 86, 501-503.
106. LAATIKAINEN T., LAITINEN EA., and VIHKO R.
Secretion of free and sulfate-conjugated neutral steroids by the human testis.
Effect of administration of human chorionic gonadotropin.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 32, 59-64.
107. LAATIKAINEN T., LAITINEN EA., and VIHKO R.
Secretion of neutral steroid sulfates by the human testes.
J. Clin. Endocr. Metab. 1969, 29, 219-224.
108. LACROIX M.
Les troubles sexuels au cours des paraplégies traumatiques et leur devenir.
Thèse Med. Lyon 1970, n° 280.
109. LACY D., PETTITT A.J.
Sites of hormone production in the mammalian testes and their significance
in the control of male fertility.
Br. Med. Bull. 1970, 26, 87-91.
110. LANSAC J.
La stérilité masculine.
Cah. Med. 1976, 1, 1567-1580.
111. LEBLOND C.P., STEIN-BERGER E. and ROOSEN-RUNGE E.C.
Spermatogenesis in mechanism concerned with conception.
Pergamon Press Ed. New-York 1963, 1-72.
112. LERICHE A.
Les altérations du testicule dans les lésions médullaires. Corrélations
histo-hormonales à propos de 50 biopsies testiculaires et de 50 bilans
hormonaux chez le paraplégique.
Prix de recherche Léon Bouchut, 1975.
113. LEYMAIRE P., ROYER M., CASTANIER M., SCHOLLER R.
Circadian variations of plasma testosterone and oestrogens in normal men.
A study by frequent sampling.
J. Steroid. Biochem. 1974, 5, 167-171.
114. LIDDLE B.W.,
Test of pituitary suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. Metab. 1960, 20, 1539-1541.
115. LISBOA B.P., GUSTAFSSON J.A., SJOVOLL J.
Studies on the metabolism of C₁₉-steroids in rat liver.
Eur. J. Biochem. 1968, 4, 496-505.

116. LISBOA B.P., PLASSE J.C.
Studies on the metabolism of steroids in the foetus. Metabolism of 4 - androstene - 3, 17-dione by human foetal liver microsomes.
Eur. J. Biochem. 1972, 31, 378-385.
117. LUDWIG D.J.
The effect of androgen on spermatogenesis.
Endocrinology, 1950, 46, 453-481.
118. LUGA A., BAYARD F., LOUVET J.P., MANSAT A., BENNET P., MAATI J.P., PONTONNIER F. et BOULARD CL.
Concentrations plasmatiques et élimination urinaire des gonadotrophines chez les sujets azoo et oligospermiques.
Ann. d'Endocr. 1977, 38, 255-263.
119. LUISI M., FASSORIA C., LEVANTI C. and FRANCHI F.
Determination of testosterone in human urine by means of horizontal thin layer and gas-liquid chromatography.
J. Chromatogr. 1971, 58, 213-226.
120. LUMBROSO P.
Les explorations de la fonction testiculaire.
Rev. Prat. 1961, 11, 2791-2795.
121. MADDOCK W.O., NELSON W.O.
The effects of chorionic gonadotropin in adult men : increased oestrogen and 17 - Ketosteroid excretion, gynecomastia, leydig cell stimulation and seminiferous tubule damage.
J. Clin. Endocr. Metab. 1952, 12, 985-1014.
122. MAEDA S.I. and OKAMOTO A.E.
A clinically useful method for plasma testosterone determination.
Steroids, 1969, 13, 83-99.
123. MAESS O., HANSSON V., DJOESELAND O. and ATTRAMADAL A.
Characterisation of the androgen receptor in the anterior pituitary of the rat.
Endocrinology, 1975, 97, 1355-1363.
124. MAHOUDEAU J.A., MESSING B.
Eléments de physiologie testiculaire.
Concours Médical, 1975, 5841-5855.
125. MAHOUDEAU J.A., BRICAIRE H.
Dosage simultané de la testostérone et de la DHT plasmatiques par une méthode radio immunologique.
Rev. Fr. Endocr. Clin. 1972, 13, 413-419.
126. MAHOUDEAU J.A., BRICAIRE H.
Une nouvelle méthode de dosage radio immunologique de la testosterone plasmatique.
Ann. Biol. Clin. 1972, 30, 559-566.

127. MAHOUDEAU J.A., MESSING B.
Exploration de la fonction testiculaire.
Concours Médical, 1975, 6083-6086.
128. MAHOUDEAU J.A., BRICAIRE H.
La stimulation de la sécrétion testiculaire par la gonadotrophine chorinique.
Nlle Press. Med. 1976, 5, 767-770.
129. MAHOUDEAU J.A., BARDIN C.W. and LIPSETT M.B.
The metabolic clearance rate and origin of plasma dihydro-testosterone
in man and its conversion to the 5 α - androstanediol.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 1338-1343.
130. MAHOUDEAU J.A., BRICAIRE H.
Données récentes sur les androgènes plasmatiques.
Rev. Prat. 1973, 23, 881-891.
131. MANCINI R.E., VILAR O., LAVIERI J.C., ANDRADA J.A. and HEINRICH J.H.
Development of leydig cells in the normal human testes. A cytological
cytochemical and quantitative study.
Amer. J. Anat. 1963, 112, 203-214.
132. MANCINI R.E., LEIGUER A.C. and LOVET A.P.
Effects of gonadotropins on the recovery of spermatogenesis in hypophy-
sectomized patients.
J. Clin. Endocr. Metab. 1969, 29, 467-478.
133. MANN T.
Analyse et évaluation du sperme par des méthodes chimiques dans la
fonction spermatogénétique du testicule humain.
Masson et Cie , Ed. Paris, 1958.
134. Mc INTOSH E.N., UZGIRIS VI., ALONSO C., SALHANIK H.A.
Spectra properties, respiratory activity and enzyme systems of bovine
corpus luteum mitochondria.
Biochemistry, 1971, 1, 2909-2916.
135. Mc LEOD J., PAZIANOS A. and RAY B.
The restoration of human spermatogenesis and the reproductive tract with
urinary gonadotropins following hypophysectomy.
Fertil. Steril. 1966, 17, 7-23.
136. MERCIER-BODARD C., ALFSEN A. et BAULIEU E.E.
Protéines liant la testostérone dans le sérum de la femme enceinte.
C.R. Acad. Sci. Paris 1967, 264, série D, 122.
137. METAIS P., AGNERAY J., FERARD G., FRUCHART J.C., JARDILLIER J.C., REVOL A.
SIEST G. et STAHL A.
Biochimie clinique,. 1. Biochimie analytique.
Simep Edition Lyon 1977, 137-158.

138. MIDGLEY A.R., NISWENDER G.D.
Radioimmuno-assay of steroids.
Acta. Endocr. 1970, 64, Suppl, 147-152.
139. MONBON M., LORAS B., REBOUD J. and BERTRAND J.
Binding and metabolism of testosterone in the rat brain during sexual maturation. Macromolecular binding of androgens.
J. Steroid. Biochem. 1974, 5, 417-423.
140. MORRIONE T.G.
Effects of oestrogens on the testes in hepatic insufficiency.
Arch. Path. 1944, 37, 39-48.
141. MOWSZOWICZ I. et DRAY F.
Taux plasmatique de la production de la testostérone dans la thyrotoxicose masculine. Ann. Biol. Clin. 1967, 25, 879-884.
142. NAFTOLIN F., JUDD H.L. and YEN S.C.C.
Pulsatile patterns of gonadotropins and testosterone in man : the effects of clomiphene with and without testosterone.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 285-288.
143. NAFTOLIN F., RYAN K.J. DAVIES I.J., REDDY W.V., FLORES F., PETROZ., KUHAN M., WHITE R.J., TAKAOKA Y. and WOLIN L.
The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues.
Rec. Prog. Hormon. Res. Acad. Press. Ed. 1975, 31, 295-319.
144. NAHOUL K.
Taux normaux des stéroïdes gonadiques en fonction de l'âge.
Journées d'endocrinologie clinique, Fresnes 1975, Sepe, Ed. Paris, J 1-35
145. NELSON W.O., PATANELLI D.J.
Chemical control of spermatogenesis in agents affecting fertility.
Churchill Ltd, London, 1965, 78-92.
146. NETTER A., SERFATY D., THIBAUT C.
Traitement de la stérilité masculine, in Fécondité et Stérilité du mâle.
Colloque de la Société nationale pour l'étude de la stérilité et de la fécondité.
Masson Ed. Paris, 1972, 395-410.
147. NICHOLAS T., NUGENT C.A. and TAYLER F.M.
Glucocorticoid suppression of urinary testosterone excretion in patients with idiopathic hirsutism.
J. Clin. Endocr. Metab. 1966, 26, 79-86.
148. NOTTER A.
The action of arginine chlorhydrate on male sterility caused by oligoasthenospermia.
IVth world congress of fertility and sterility Stockholm 1966.
Excerpta Medica, Int. Cong. Series n° 109, Abstract n° 219.

149. NUGENT C.A., MAYES D.
Determination of plasma testosterone by the use of competitive protein binding.
J. Clin. Endocr. Met. 1968, 28, 1169-1176.
150. O'CONNEL G., GARDENER J.
Metabolism in paraplegia.
J. Amer. Med. Ass. 1953, 153, 706-707.
151. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
La fonction reproductive masculine.
Série de rapports techniques, 1973, n° 520.
152. ORTAVANT R. et COUROT M.
Problèmes concernant l'action des hormones gaméto-cinétiques sur la spermatogénèse des mammifères.
Archives Biologie, 1964, 75, 625-668.
153. OSHIMA H., FAN D.F., TROEN P.
Studies of the human testes : properties of 3β and 17β - hydroxysteroid deshydrogenase in the biosynthesis of testosterone from dehydro epiandrosterone.
J. Clin. Endocr. Metab. 1975, 40, 573-581.
154. PAULSEN C.A.
Disorders of spermatogenesis in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1968, 28, 569-602.
- ¹⁵⁴_{bis} PAYNE R.H., KELCH R.P., MUSICH S.S. and HALPERN E.
Intratesticular site of aromatization in the human.
J. Clin. Endocr. Metab. 1976, 42, 1081-1087.
155. PEARLMAN W.H. and CREPY O.
Steroids protein interaction with particular reference to testosterone binding by human serum.
J. Biol. Chim. 1967, 242, 182-191.
156. PEARLMAN W.H.
Measurement of testosterone binding sites.
Acta. Endocr. 1970, Suppl. 147, 225-229.
157. PERRIN B.
Le testicule dans les paraplégies médullaires.
Thèse Med. Lyon 1976, n° 547.
158. PETERSON N.T., MIDGLEY A.R. and JAFFE R.B.
Regulation of human gonadotropins luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in sera from adult males.
J. Clin. Endocr. Metab. 1968, 28, 1473-1478.

159. PIRKE K.M., DOERR P.
Plasma dihydrotestosterone in normal adult males and its relation to testosterone.
Acta Endocr. 1975, 79, 357-365.
160. PLANANSKY K.S., PILLAR G., SELBACH J.
Spinal cord lesions with hypogonadism and gynecomastia.
J. Clin. Endocr. Metab. 1956, 16, 1607-1612.
161. PORTER C.C. and SILBER R.H.
A quantitative color reaction for cortisones and related 17, 21 - dihydroxy 20 - Ketosteroids.
J. Biol. Chem. 1950, 185, 201-208.
162. PURVIS K., BRENNER P.F., LANDGREEN M., DICZFALUZY E.
Plasma levels of unconjugated steroids and gonadotropins under normal and pathological conditions.
Clin. Endocr. 1975, 4, 237-246.
163. QUEVAUVILLIERS J., PERLEMUTER L., OBRASKA P., KOPF A.
Les hormones oestrogéniques.
Cah. Biol. Masson et Cie 1969.
164. REITER E.O., KULIN H.E. and LORIAUX D.L.
FSH suppression during short term HCG administration : a gonadelly mediated process.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 34, 1080-1084.
165. REVOL A.
Apport des techniques radioimmunologiques en biologie dans l'exploration des hormones stéroïdiennes.
Immunochimie, Clinique SIMEP Ed. Lyon 1974, 68-71.
166. RIONDEL A., TAIT J.F., GUET M., LITTLE B.
Estimation of testosterone in human peripheral blood using S³⁵ thiosemi-carbazide.
J. Clin. Endocr. Metab. 1963, 23, 620-627.
167. RIVAROLA M.A., MIGEON U.J.,
Determination of testosterone and androstene dione concentration in human plasma.
Steroids, 1966, 7, 103-117.
168. ROBINSON R. and NUNRO A.F.
Adrenal activity in subjects with complete transverse lesions of the spinal cord.
Nature, 1958, 182, 805-809.
169. ROLLET J.
Contrôle hormonal de la spermatogénèse.
Thèse Med. Lyon 1972, n° 185.

170. ROSEN S.W. and WEINTRAUB B.D.
Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 32, 410-416.
171. ROSENFELD R.L., EVERLEIN W.R. and BONGIOVANNI A.M.
Measurement of plasma testosterone by means of competitive protein binding analysis.
J. Clin. Endocr. Metab. 1969, 29, 854-859.
172. ROSNER J.M. and CONTE N.F.
Evaluation of testicular function by measurement of urinary excretion of testosterone.
J. Clin. Endocr. 1966, 26, 735-737.
173. ROTH J.C., KELCH R.P., KAPLAN S.L. and GRUMBACH M.M.
FSH and LH response to luteinizing hormone releasing factor in prepubertal and pubertal children, adult males and patients with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 35, 926-930.
174. ROY A.B.
The steroid 5 α - reductase activity of rat liver and prostate.
Biochem. 1971, 53, 1031-1040.
175. RUBIN R.T., POLAND R.E. and TOWER B.R.
Prolactin-related testosterone secretion in normal adult men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 112-116.
176. RUBIN R.T., KALES A., ALDER R., FAGAN T. and ODELL W.
Gonadotropin secretion during sleep in normal adult men.
Science, 1972, 175, 196-200.
177. RYAN K.J., NAFTOLIN F., REDDY V., FLORES F. and PETRO Z.
Estrogen formation in the brain.
J. Obst. Gyn. 1972, 114, 454-460.
178. SAEZ J.M., MORERA A.M., BERTRAND J.
Mesure de la concentration plasmatique de la dihydrotestostérone.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 1971, XVI, 284-289.
- 178 bis SAEZ J.M. et DAZORD A.
Les oestrogènes chez l'homme in "Les oestrogènes".
Masson Ed. Paris, 1977, 162-180.
179. SANDBERG A.A., SLAUNWHITE W.R. and ANTONIADES H.N.
The binding of steroid and steroid conjugates to human plasma protein.
Rec. Prog. Hormon. Res. 1957, 13, 209-213.

180. SANTEN R.J.
Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men ?
J. Clin. Invest. 1975, 56, 1555-1563.
181. SAR M., STUMPF W.E.
Cellular and subcellular localization of radioactivity in the rat brain after the injection of testosterone 3 H
Endocrinology, 1973, 92, 251-256.
- 181 bis SCHAISON G. et MOWSZOWICZ
Les oestrogènes testiculaires en pathologie in "Les oestrogènes".
Masson Ed. Paris 1977, 197-212.
182. SCHIFF I., WILSON E., NEWTON R., SHANE J., KATES R. and NAFTOLIN F.
Serum luteinizing hormone, follicle - stimulating hormone and testosterone responses to gonadotropin - releasing factor in males with varicoceles.
Fert. Ster. 1976, 27, 1059 - 1061.
183. SCHMIDT H.
Testosteronausscheidung bei männlichen Personen unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Acta. Endocr. 1968, Suppl. 128, 7-13.
- 183 bis SCHOLLER R., ROGER M., GRENIER J., CASTANIER M., NAHOUL K. et TEA N.G.
Les oestrogènes dans l'exploration de la fonction testiculaire in "Les oestrogènes".
Masson Ed. Paris 1977, 181-196.
184. SCHOLLER R., GRENIER J., CASTANIER M., DIMARIA G., NIAUDET C., MILLET D., NETTER A.
Concentration de l'oestradiol - 17 β , de l'oestrone et de la testostérone dans la veine spermatique de l'homme.
C.R. Acad. Sc. Paris, 1973, 276, 1329-1332.
185. SCHOLLER R.
Biogenèse et sécrétion des stéroïdes gonadiques.
Journées d'Endocrinologie Clinique, Fresnes 1975, Sepe Ed. Paris.
186. SCHOLLER R., GRENIER J., GELLER S.
Exploration de la fonction endocrine du testicule normal.
G.M. de FRANCE, 1973, 80, 5023-5046
- 186 bis SCHOLLER R. et JAYLE M.F.
Chromatographie en phase gazeuse des stéroïdes hormonaux.
Dunod Ed. Paris 1968
187. SCHWART M.
Effect of stilboestrol on testes and breast of patients treated for carcinoma of prostate gland.
Proc. Am. Fed. Clin. Res. 1945, 2, 97-98.

188. SEGAL S.J.

The testes : development and maturation.
Lloyd Ed. London, 1964, 51-64.

189. SLAUNWHITE W.R., SANDBERG A.A.

Transcortin : a corticosteroid-binding protein of plasma.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 384-391.

190. SOULAIRAC A. et SOULAIRAC M.L.

Contrôle nerveux de la spermatogenèse.
Path. Biol. 1963, 11, 22, 1210-1213.

191. SOUTHREN A.L., GORDON G.G. and JOCHIMOTO S.

Further study of factors affecting the metabolic clearance rate of testosterone in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1968, 28, 1105-1112.

192. STRICKLAND A.L., APLAND M., BRUTON J.

Determination of serum testosterone and androstane diol by competitive protein binding.
Steroids, 1973, 21, 27-46.

193. TAIT J.F. and HORTON R.

The in vivo estimation of blood production and interconversion rates of androstenedione and testosterone and calculation of their secretion rates.
In steroids dynamics.
Acad. Press. Ed. New-York, 1965.

194. TAMAOKI B., INANO H.

Testicular 17 β hydroxy steroid deshydrogenase : its distribution, purification and properties.
J. Steroid. Biochem. 1975, 6, 361-363.

195. TAMAOKI B., INANO H., NAKANO H.

In vitro synthesis and conversion of androgens in testicular tissue, in Mc Kerns K.W. The Gonads.
North - Holland Publishing Company, Amsterdam, 1969, 547-613.

196. TAMM J., APOSTOLAKIS M. and VOIGT K.D.

The effects of ACTH and HCG on the urinary excretion of testosterone in males patients with various endocrine disorders.
Acta Endocr. 1966, 53, 61-67.

197. TEA N.T. et GRENIER J.

Les hormones stéroïdes dans le sperme.
Journées d'Endocrinologie clinique, Fresnes 1975, Sepe Ed. Paris, S1-15.

198. TESTUT L.

Traité d'Anatomie humaine. Tome V : appareil uro-génital - péritoine.
Doin Ed. Paris 1931.

- 198 bis THOMAS A., KIKUCHI M.D., SKOWSKY R.
The pituitary-gonadal axis in spinal cord injury.
Fertil and Steril, 1976, 27, 1142-1145.
199. THORNER, LE NEILLY
Long term traitement of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine.
Brit. Med. J. 1974, 2, 419-422.
200. TOURNIAIRE J., RAILLARD N., MAZENOD B., FEVRE M. et PONSIN G.
Exploration fonctionnelle de la sécrétion de l'hormone lutéinisante hypophysaire chez l'adulte.
Cah. Med. Lyon, 1975, 5, 213-220.
201. TRONCHETTI F., MARESCOTTI V., FRANCHI F. et LUISI M.
Etude dynamique de la fonction cortico-surrénalienne dans l'hypogonadisme masculin. Journées endocrinologiques de la Pitié.
In "Actualités Endocrinologiques" 10ème série, Exp. Ed. Paris, 1969.
202. TREMBLAY R.R., FOLLEY T.P., CORVOL P., PARK I.J., KOWARSKI A., BLIZZARD R.M. JONES H.W. and MIGEON C.J.
Plasma concentration of testosterone, dihydrotestosterone, testosterone - oestradiol binding globulin and pituitary gonadotropins in the syndrome of male pseudo-hermaphroditism with testicular feminization.
Acta. Endocr. 1972, 70, 331-341.
203. TREMBLAY R.R., BEITINS I.Z., KOWARSKI A., MIGEON J.U.
Measurement of plasma dihydrotestosterone by competitive protein binding analysis.
Steroids, 1970, 16, 29-47.
204. TSUJI I., KNAKAJIMA E., MORIMATO A.
The sexual function in patients with spinal cord injury.
J. Neuro. Ment. Dis. 1960, 131, 121 - 123.
205. VAGUE J., BERNARD P., PACHE R., LIEUTAUD R. et MATTEI A.
Altérations de la spermatogénèse et lésions nerveuses chez l'homme.
Rev. Eur. Endocr. 1965, 1, 127-176.
206. VERMEULEN A., RUBENS R., VERDONCK L.
Testosterone secretion and metabolism in male senescence.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 34, 730-735.
207. VIKHO R., RUOKENEN A.
Steroid sulfates in human adult testicular steroid synthesis.
J. Steroid. Biochem. 1975, 6, 353-356.
208. WIEILAND R.G., DECOURCY C., LEVY R.P., ZALA A.P., HIRSCHMANN H.
Steroids and some of their precursors in blood from normal human adrenals.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 159-164.

209. WEISE J., GIBB C.
Conversion of testosterone and androstenedione to estrogen in vitro by the brain of female rats.
Endocrinology, 1974, 94, 616-620.
210. WESTPHAL U.
Mechanism of action of steroid hormones.
Pergamon Press. Ed. New-York, 1971
211. WOODS M.C. and SIMPSON M.E.
Pituitary control of the testes of the hypophysectomized rats.
Endocrinology, 1961, 69, 91-125.
212. YALOW R. and BERSON S.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1157-1163.
213. ZURBRÜGG R.P., JACOBS R. and GARDNER L.
Urinary testosterone. A method utilising column chromatography.
J. Clin. Endocr. 1965, 25, 315-319.

<><><><>

TABLE DES MATIERES

Tableau des Abréviations	2
INTRODUCTION	3
PREMIERE PARTIE : LE TESTICULE : GLANDE ENDOCRINE et EXOCRINE	7
PREMIER CHAPITRE : Rappel sur la sécrétion exocrine testiculaire . . .	8
1. Différentiation et rôle du testicule foetal	8
2. Rappel d'anatomie	9
2.1. Configuration	9
2.2. Enveloppes	10
2.3. Vascularisation et innervation	13
3. Données histo-physiologiques	16
3.1. Ultra-structure du tube séminifère	16
3.2. Description et durée du cycle de la spermatogénèse . . .	17
3.3. Aperçu dynamique et topographique de la spermatogénèse	20
4. Le spermatozoïde	21
4.1. Morphologie	21
4.2. Capacitation du spermatozoïde	21
5. Les voies génitales mâles	23
6. Contrôle neuro-endocrinien de la fonction spermatogénétique	23
6.1. Les hormones gonadotropes	23
6.2. Les stéroïdes sexuels	26
6.2.1. Les androgènes	26
6.2.2. Les oestrogènes	27
6.2.3. Les progestogènes	28
6.3. Régulation nerveuse	28
6.3.1. Le système nerveux végétatif périphérique	28
6.3.2. Le système nerveux central	28

7. Facteurs influençants la spermatogénèse	29
7.1. Facteurs physiologiques	29
7.1.1. Nutrition et spermatogénèse	29
7.1.2. Vascularisation testiculaire et spermatogénèse	30
7.2. Facteurs physiques	30
7.2.1. Température et spermatogénèse	30
7.2.2. Radiations et spermatogénèse	31
7.3. Facteurs pharmacologiques	31
7.4. Facteurs génétiques	31
8. Caractéristiques du sperme humain	32
8.1. Composition chimique	32
8.1.1. La sécrétion prostatique	32
8.1.2. La sécrétion des vésicules séminales	33
8.1.3. Les stéroïdes sexuels dans le sperme	33
8.2. Le spermogramme	35
9. La biopsie testiculaire	35
 DEUXIEME CHAPITRE : Rappel sur la sécrétion endocrine testiculaire . . .	37
1. Généralités	37
1.1. Morphologie	37
1.2. Histophysiologie	38
1.3. Structure biochimique	39
2. Biosynthèse des hormones testiculaires	39
3. Taux de sécrétion et taux de production sanguin d'une hormone . . .	43
4. Sécrétion des androgènes chez l'homme	43
4.1. La sécrétion testiculaire	43
4.2. La sécrétion surrénalienne	44
4.3. Production périphérique d'androgènes actifs	46
5. Production des oestrogènes chez l'homme	47
6. Régulation de la sécrétion testiculaire	47
6.1. La commande hypophysaire	47
6.2. La commande hypothalamique	49
7. Variations physiologiques du taux de testostérone	51
7.1. En fonction de l'âge	51
7.2. Au cours du nycthémère	52

8. Circulation des androgènes plasmatiques	53
9. Demi-vie et clearance métabolique des stéroïdes	56
10. Action physiologique des androgènes	57
11. Métabolisme	59
12. Excrétion	64
13. Exploration de la fonction endocrine du testicule	66
13.1 Exploration statique	66
13.2. Exploration dynamique	68

TROISIEME CHAPITRE : Retentissement de la paraplégie traumatique sur les testicules 69

1. Les lésions de la lignée spermatogénétique	69
2. Les lésions des cellules interstitielles de Leydig	70
3 L'atrophie testiculaire	70

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL 72

1. Introduction	73
2. Le bilan hormonal	77
2.1. Les androgènes et leurs métabolites à l'état de base	77
2.1.1. Détermination de la testostérone urinaire	77
2.1.2. Détermination des 17 - cétostéroïdes urinaires	87
2.1.3. Fractionnement des 17 'cétostéroïdes urinaires	95
2.2. Dosage des 17 - hydroxycorticostéroïdes urinaires	108
2.3. Les stéroïdes sexuels plasmatiques	117
2.3.1. Détermination de la testostérone plasmatique	117
2.3.2. Détermination de la dihydrotestostérone plasmatique	117
2.4. Détermination de l'oestradiol - 17 β dans le plasma	118
2.5. Etude de la technique proposée	118
2.5.1. Titre de la méthodologie	118
2.5.2. Introduction	118
2.5.2.1. Objet	118
2.5.2.2. Prélèvement	119

2.5.3. Principe de la méthode	119
2.5.3.1. Description	119
2.5.3.2. Schéma réactionnel	119
2.5.4. Matériel et réactifs	122
2.5.5. Appareillage	125
2.5.6. Mode opératoire	125
2.5.6.1. Extraction	125
2.5.6.2. Chromatographie sur célite 545	126
2.5.6.3. Dosage radio-immunologique	127
2.5.6.4. Mesure du rendement	128
2.5.6.5. Calculs	130
2.5.7. Evaluation des critères de qualité de la méthode	135
2.5.7.1. Essai à blanc	135
2.5.7.2. Spécificité	135
2.5.7.3. Exactitude	137
2.5.7.4. Répétabilité	138
2.5.7.5. Effet de la décongélation	140
2.5.8. Analyse de la méthode	142
2.5.9. Résultats chez les sujets normaux	142
2.6. Résultats de la détermination de la testostérone DHT et oestradiol - 17 β plasmatiques chez les malades	147
2.7. Variations des formes d'excrétion des androgènes au cours du test HCG - DXM	154
2.7.1. Variations des 17 CS au cours du test HCG-DXM.	155
2.7.2. Excrétion de la testostérone au cours du test HCG - DXM , ...	159
2.7.3. Détermination de la testostérone, de la DHT et de l'oestradiol - 17 β plasmatiques au cours de l'épreuve HCG - DXM	165
2.8. Dosage des gonadotrophines plasmatiques	177
2.9. Dosage dynamique des hormones hypophysaires (test au LH - RH)	181
2.10. Dosage dynamique de la testostérone plasmatique après stimulation au LH - RH	184
3. Le spermogramme	186
4. La biopsie testiculaire	188

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE	192
1. Le bilan hormonal statique et dynamique	193
2. Corrélations entre paramètres hormonaux sanguins et urinaires	196
3. Discussion des résultats en fonction de l'âge des malades	204
4. Relation entre l'aspect neurologique et les éléments de la biopsie testiculaire	205
5. Relation entre la testostérone plasmatique et l'aspect neurologique de la lésion	209
6. Relation entre la testostérone plasmatique et les éléments de la biopsie testiculaire	215
7. Relation entre la testostérone plasmatique et les hormones hypophysaires FSH - LH	217
8. Relation entre la spermatogénèse et les hormones hypophysaires FSH-LH	221
CONCLUSIONS	223
SUMMARY	226
BIBLIOGRAPHIE	228
TABLE DES MATIERES	249



